

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 444 128**

51 Int. Cl.:

**A61K 31/517** (2006.01)

**A61P 35/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.05.2009 E 09746098 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.11.2013 EP 2303276**

54 Título: **Nueva SAL-554**

30 Prioridad:

**13.05.2008 US 52706 P**  
**03.11.2008 US 110637 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**24.02.2014**

73 Titular/es:

**ASTRAZENECA AB (100.0%)**  
**151 85 Södertälje, SE**

72 Inventor/es:

**BOARDMAN, KAY, ALISON;**  
**HARD, SUSAN, ELIZABETH;**  
**DOBSON, ANDREW, HORNBY y**  
**WHITLOCK, BRIAN**

74 Agente/Representante:

**CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel**

**ES 2 444 128 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

## DESCRIPCIÓN

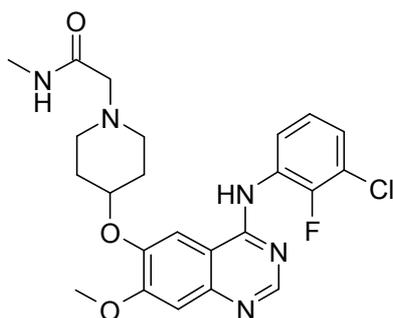
Nueva SAL-554

La presente invención se relaciona con una sal de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina en lo adelante "Compuesto (I)", más particularmente con la sal de difumarato del Compuesto (I). Se espera que la sal sea útil para el tratamiento o la profilaxis de las afecciones mediadas solo o en parte por la señalización del receptor erbB, particularmente las enfermedades proliferativas como el cáncer. La invención también se relaciona con una composición farmacéutica que comprende la sal y con el uso de la misma en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento o la profilaxis del cáncer, como el cáncer de mama.

Los receptores de las tirosina quinasas de la familia de erbB, que incluyen EGFR, erbB2, erbB3 y erbB4, están frecuentemente involucrados en la conducción de la proliferación y supervivencia de las células tumorales y como tal la familia de erbB de los receptores está implicada en un número de cánceres del epitelio (revisado en Olayioye y otros, *EMBO J.*, 2000, 19, 3159), incluyendo por ejemplo el cáncer de mama (Sainsbury y otros, *Brit. J. Cancer*, 1988, 58, 458; Guerin y otros, *Oncogene Res.*, 1988, 3, 21; Slamon y otros, *Science*, 1989, 244, 707; Klijn y otros, *Brest Cancer Res. Treat.*, 1994, 29, 73 y revisado en Salomon y otros, *Crit. Rev. Oncol. Hematol.*, 1995, 19, 183), cánceres de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) incluyendo adenocarcinomas (Cerny y otros, *Brit. J. Cancer*, 1986, 54, 265; Reubi y otros, *Int. J. Cancer*, 1990, 45, 269; Rusch y otros, *Cancer Research*, 1993, 53, 2379; Brabender y otros, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1850) así como otros cánceres del pulmón (Hendler y otros, *Cancer Cells*, 1989, 7, 347; Ohsaki y otros, *Oncol. Rep.*, 2000, 7, 603), cáncer de vejiga (Neal y otros, *Lancet*, 1985, 366; Chow y otros, *Clin. Cancer Res.*, 2001, 7, 1957, Zhou y otros, *Mol. Carcinog.*, 3, 254), cáncer esofágico (Mukaida y otros, *Cancer*, 1991, 68, 142), cáncer gastrointestinal tal como cáncer de colon, rectal o de estómago (Bolen y otros, *Oncogene Res.*, 1987, 1, 149; Kapitanovic y otros, *Gastroenterology*, 2000, 112, 1103; Ross y otros, *Cancer Invest.*, 2001, 19, 554), cáncer de próstata (Visakorpi y otros, *Histochem. J.*, 1992, 24, 481; Kumar y otros, 2000, 32, 73; Scher y otros, *J. Natl. Cancer Inst.*, 2000, 92, 1866), leucemia (Konaka y otros, *Cell*, 1984, 37, 1035, Martín-Subero y otros, *Cancer Genet Cytogenet.*, 2001, 127, 174), cáncer de ovario (Hellstrom y otros, *Cancer Res.*, 2001, 61, 2420), cabeza y cuello (Shiga y otros, *Head Neck*, 2000, 22, 599) o pancreático (Ovotny y otros, *Neoplasma*, 2001, 48, 188).

En correspondencia ha sido reconocido que un inhibidor de las tirosina quinasas del receptor erbB sería de valor como un inhibidor selectivo del crecimiento de algunos carcinomas. Un número de inhibidores de la tirosina quinasa de erbB han demostrado beneficio clínico y un número de inhibidores de la tirosina quinasa del erbB han sido aprobados para su uso en el tratamiento del cáncer. Por ejemplo, los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR gefitinib y erlotinib para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas avanzado y lapatinib, el cual tiene actividad inhibidora de la tirosina quinasa del erbB2, para su uso en cáncer de mama metastásico. Muchos otros inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR y erbB2 están actualmente en desarrollo.

El compuesto (I) es divulgado en la Publicación de la Solicitud Internacional de Patente número WO2005/028469 como Ejemplo 1 aquí y es de la estructura:



Compuesto (I)

El Compuesto (I) es un inhibidor de la tirosina quinasa del receptor erbB, en particular el Compuesto (I) es un potente inhibidor de las tirosina quinasas del receptor EGFR y erbB2.

Existe un grupo creciente de evidencia clínica y preclínica que sugiere que, además de la señalización a través de los homodímeros EGFR y erbB2, la señalización celular mediada por los heterodímeros EGFR, erbB2 y erbB3 puede ser una vía de señalización oncogénica importante (Sergina y otros, *Naturaleza*, 2007, 445, 437; Ritter y otros, *Clin Cancer Res.* 2007, 13, 4909; Johnston y otros, *JCO*, 2008, 26, 1066). Ya que el erbB3 no tiene una actividad tirosina quinasa intrínseca, la activación del receptor erbB3 es alcanzada solamente a través de la formación de complejos del receptor heterodimérico con otros receptores activos de la quinasa incluyendo particularmente el EGFR y erbB2. Los heterodímeros EGFR y erbB2 formados con el erbB3 se piensa que conduzcan al crecimiento del tumor en los tumores donde estos receptores son expresados.

- Hemos encontrado en los experimentos preclínicos que el Compuesto **(I)** también inhibe la señalización mediada por erbB3 a través de la inhibición de la fosforilación de erbB3 a continuación de la heterodimerización de EGFR/erbB3 y/o erbB2/erbB3 estimulada por el ligando. En correspondencia, el Compuesto **(I)** exhibe un único efecto inhibitorio de la tirosina quinasa del erbB comparado con otros inhibidores de la tirosina quinasa del erbB tal como gefitinib o erlotinib que actúan principalmente como inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR. Se han llevado a cabo estudios preclínicos que sugieren que el Compuesto **(I)** exhibe efectos antitumorales mejorados en comparación con los inhibidores de la tirosina quinasa del EGFR tales como gefitinib y erlotinib. Sin desear estar atados por una teoría, se piensa que las propiedades mejoradas pueden resultar de la inhibición de la señalización mediada por erbB3 por el Compuesto **(I)**.
- La WO2005/028469 indica que los compuestos divulgados aquí pueden ser preparados en forma de una sal farmacéuticamente aceptable, por ejemplo, una sal de adición ácida de un compuesto de la Fórmula I, con un ácido inorgánico u orgánico como ácido clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, trifluoroacético, cítrico o maleico. En WO2005/028469 no hay ninguna sugerencia de una sal con ácido fumárico. El Compuesto **(I)** es divulgado en el Ejemplo 1 de WO2005/028469 y es aislado como la base libre. No se divulga en WO2005/028469 ninguna sal específica del Compuesto **(I)**.
- Hemos encontrado que el Compuesto **(I)** es cristalino con algún carácter amorfo como es mostrado en la XRPD de la Figura 1. La calorimetría diferencial de barrido (Figura 2A) en el Compuesto **(I)** muestra una amplia endoterma con un inicio de 76.2°C, la cual se deba probablemente a la pérdida de solvente, más probablemente agua, seguido por una endoterma de fusión con un inicio de 126.2°C. El análisis termogravimétrico en el Compuesto **(I)** (Figura 2B) muestra una pérdida de peso de 1.2% entre 25°C y 95°C.
- La Sorción Dinámica de Vapor (Figura 3) muestra la humedad absorbida de aproximadamente 1.9% p/p a 80% humedad relativa, en correspondencia el Compuesto **(I)** es moderadamente higroscópico.
- Hemos encontrado que el Compuesto **(I)** tiene una tasa de disolución intrínseca relativamente baja, particularmente a pH por debajo de 6.0 y tiene una alta permeabilidad celular. La baja solubilidad y alta permeabilidad sugieren una clasificación BCS de Clase II para el Compuesto **(I)**. Por lo tanto, las características de disolución del compuesto pueden ser críticas en el control de la absorción del fármaco y variabilidad entre los pacientes, especialmente a dosis más altas. Estos descubrimientos junto con el hecho de que el Compuesto **(I)** es parcialmente amorfo y es higroscópico ha resultado en la necesidad de encontrar formas alternativas del Compuesto **(I)** con propiedades mejoradas.
- Hemos descubierto sorprendentemente que la sal de difumarato del Compuesto **(I)** tiene propiedades favorables en comparación con el Compuesto **(I)**. El difumarato del Compuesto **(I)** tiene un perfil de disolución favorable, alta solubilidad acuosa y una buena tasa de disolución intrínseca. Además, el difumarato del Compuesto **(I)** exhibe propiedades favorables en estado sólido, por ejemplo alta cristalinidad, baja higroscopicidad y/o propiedades térmicas favorables, tal como un alto punto de fusión. De acuerdo con un primer aspecto de la presente invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**.
- Adecuadamente el difumarato del Compuesto **(I)** es cristalino. Por lo tanto de acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el difumarato del Compuesto **(I)** cristalino.
- El difumarato del Compuesto **(I)** puede existir en formas solvatadas así como no solvatadas tal como, por ejemplo, formas hidratadas. Será entendido que la invención abarca todas esas formas solvatadas y no solvatadas del difumarato del Compuesto **(I)**.
- Hemos encontrado que una forma cristalina particular del difumarato del Compuesto **(I)**, en lo adelante "Forma A" está caracterizada porque proporciona un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente como es mostrado en la Figura 4. Los picos más prominentes de la Forma A son mostrados en la Tabla 1.

**Tabla 1**

<b>Los picos más prominentes de la Difracción de rayos X en polvo para la Forma A</b>			
<b>Ángulo 2-Theta° (2θ)</b>	<b>Conteo de intensidad</b>	<b>Ángulo 2-Theta° (2θ)</b>	<b>Conteo de intensidad</b>
6.3	W	24.0	VS
7.1	S	24.7	S
8.7	S	25.5	S
10.2	M	26.1	M
10.6	M	26.4	VS
11.9	S	27.4	S

(continuación)

<b>Los picos más prominentes de la Difracción de rayos X en polvo para la Forma A</b>			
<b>Ángulo 2-Theta° (2θ)</b>	<b>Conteo de intensidad</b>	<b>Ángulo 2-Theta° (2θ)</b>	<b>Conteo de intensidad</b>
12.4	S	28.2	M
12.6	M	29.5	S
13.0	S	29.9	S
13.4	M	30.8	M
14.1	S	31.5	M
14.4	M	31.8	M
14.9	S	32.2	M
15.4	M	32.7	M
16.3	M	33.0	M
16.9	M	33.5	M
17.3	M	34.0	M
18.8	S	34.7	M
19.2	M	35.1	M
20.3	VS	35.5	M
20.5	VS	35.8	M
21.2	S	36.6	M
21.5	S	37.3	M
21.9	VS	38.3	M
22.7	M	39.2	M
23.0	S	39.7	M
23.5	S		

En la Tabla 1 las siguientes abreviaturas son usadas: VS = muy fuerte; S = fuerte; M = medio y W = débil.

- 5 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicho Agente de la Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°, 14.9° o 7.1°.
- 10 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°, 14.9° y 7.1°.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° o 7.1°.
- 15 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°, 24.0°, 14.9°, 12.4° y 7.1°.
- De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°, 24.0°, 23.0°, 21.2°, 17.3°, 15.4°, 14.9°, 13.0°, 12.4° o 7.1°.
- 20 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°, 24.0°, 23.0°, 21.2°, 17.3°, 15.4°, 14.9°, 13.0°, 12.4° y 7.1°.
- De acuerdo con otro aspecto de la invención se proporciona la Forma A, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo sustancialmente igual que el patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 4.

De manera adecuada la Forma A está sustancialmente libre de otras formas de difumarato del Compuesto **(I)**. Por ejemplo, al menos 80% del difumarato del Compuesto **(I)** está en forma de la Forma A, particularmente al menos 90%, más particularmente, al menos 95% y aún más particularmente al menos 99% del difumarato del Compuesto **(I)** está en forma de la Forma A. En una realización particular al menos 98% del difumarato del Compuesto **(I)** está en forma de la Forma A. La referencia aquí a, por ejemplo, 80% del difumarato del Compuesto **(I)** que está en forma de la Forma A, se refiere al % por peso del difumarato del Compuesto **(I)**.

El Termograma DSC para la Forma A es mostrado en la Figura 5 aquí a continuación. La Forma A, muestra una endoterma de fusión pronunciada con una temperatura de inicio de alrededor de 210.4°C, como se determinó por el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un aparato Mettler DSC820e como se describió en los Ejemplos. En correspondencia la Forma A tiene un punto de fusión de alrededor de 210°C.

Hemos encontrado que el difumarato del Compuesto **(I)** puede existir en otras formas cristalinas, por ejemplo las Formas B a Q descritas en los Ejemplos aquí. De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)** cristalino seleccionado de cualquiera de las Forma B a la Forma Q descritas aquí. De manera adecuada cada una de las formas del difumarato del Compuesto **(I)** cristalino descrito está sustancialmente libre de otras formas del difumarato del Compuesto **(I)**. Por ejemplo, al menos 80% del difumarato del Compuesto **(I)** está en la forma deseada, particularmente al menos 90%, más particularmente, al menos 95% y aún más particularmente al menos 99% del difumarato del Compuesto **(I)** está en la forma cristalina deseada del difumarato .

Las formas cristalinas del difumarato del Compuesto **(I)** descritas aquí son cristalinas. De manera adecuada el grado de cristalinidad como se determinó por el dato de difracción de rayos X en polvo es por ejemplo mayor que alrededor de 60%, tal como mayor que alrededor de 80%, particularmente mayor que alrededor de 90% y más particularmente mayor que alrededor de 95%. En realizaciones de la invención, el grado de cristalinidad como se determinó por el dato de difracción de rayos X en polvo es mayor que alrededor de 98%, donde el % de cristalinidad se refiere al % por peso de la masa de la muestra total que es cristalina.

En los párrafos precedentes que definen los picos de la difracción de rayos X en polvo para las formas cristalinas del Compuesto **(I)**, el término “a alrededor de” es usado en la expresión “...a alrededor de 2-theta =...” para indicar que la posición precisa de los picos (es decir, los valores del ángulo 2-theta citados) no deben ser construidos como valores absolutos porque, como será apreciado por aquellos versados en el arte, la posición precisa de los picos puede variar ligeramente entre un aparato de medición y otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas. También se declaró en los párrafos precedentes que la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)** proporciona patrones de difracción de rayos X en polvo ‘sustancialmente’ iguales que los patrones de difracción de rayos X en polvo mostrados en la Figura 4, y tiene sustancialmente los picos más prominentes (valores del ángulo 2-theta) mostrados en la Tabla 1. Será entendido que el uso del término ‘sustancialmente’ en este contexto es también pretendido para indicar que los valores del ángulo 2-theta de los patrones de difracción de rayos X en polvo pueden variar ligeramente de un aparato a otro, de una muestra a otra, o como resultado de ligeras variaciones en las condiciones de medición utilizadas, de manera que las posiciones de los picos mostradas en las Figuras o citadas en las Tablas otra vez no son construidas como valores absolutos.

En este sentido, es conocido en el arte que un patrón de difracción de rayos X en polvo puede ser obtenido el cual tiene uno o más errores de medición dependiendo de las condiciones de medición (tal como equipo o máquina usada). En particular, es generalmente conocido que las intensidades en un patrón de difracción de rayos X en polvo pueden fluctuar dependiendo de las condiciones de medición y preparación de la muestra. Por ejemplo, las personas versadas en el arte de la difracción de rayos X en polvo se percatarán que la intensidad relativa de los picos puede ser afectada por, por ejemplo, granos de tamaño por encima de 30 micrones y relaciones de aspecto no unitarios, que pueden afectar el análisis de las muestras. Las personas versadas se percatarán también que la posición de las reflexiones puede ser afectada por la altura precisa a la cual se sitúa la muestra en el difractómetro y la calibración cero del difractómetro. La planidad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. De ahí que una persona versada en el arte apreciará que el dato del patrón de difracción presentado aquí no es construido como absoluto (para más información véase Jenkins, R & Snyder, R.L. ‘Introduction to X-Ray powder Diffractometry’ John Wiley & Sons, 1996). Por lo tanto, será entendido que las formas cristalinas del difumarato del Compuesto **(I)** descritas aquí no están limitadas a los cristales que proporcionan patrones de difracción de rayos X en polvo idénticos al patrón de difracción de rayos X en polvo mostrado en la Figura 4, y cualquier cristal que proporcione patrones de difracción de rayos X en polvo sustancialmente iguales a aquellos mostrados en la Figura 4 caen dentro del alcance de la presente invención. Una persona versada en el arte de la difracción de rayos X en polvo es capaz de juzgar la identidad sustancial de los patrones de difracción de rayos X en polvo.

Generalmente, un error de medición de un ángulo de difracción en un difractograma de rayos X en polvo es de alrededor de 2-theta = 0.5° o menos, y tal grado de error de medición debe ser tomado en cuenta cuando se consideran los patrones de difracción de rayos X en polvo en las Figuras 1 y 4, y cuando se interpretan las posiciones de los picos referidas en el texto anterior y en la Tabla 1.

El punto de fusión y los datos DSC descritos aquí fueron determinados usando un aparato Mettler DSC820e, el uso del cual es descrito con más detalles aquí a continuación. Una persona versada en el arte apreciará que ligeras variaciones en el punto de fusión medido por DSC pueden ocurrir como resultado de variaciones en la pureza de la muestra, la

5 preparación de la muestra y las condiciones de medición (por ejemplo, tasa de calentamiento). Será apreciado que lecturas alternativas del punto de fusión pueden ser dadas por otros tipos de equipos o usando condiciones diferentes de aquellas descritas aquí a continuación. De ahí que el punto de fusión y las Figuras de la endoterma citadas aquí no son tomados como valores absolutos y tales errores de medición son tomados en cuenta cuando se interpretan los datos de DSC. Típicamente, el punto de fusión puede variar en  $\pm 0.5^{\circ}\text{C}$  o menos.

Las formas cristalinas del difumarato del Compuesto **(I)**, tal como la Forma A de acuerdo con la invención también pueden ser caracterizadas y/o distinguidas de otras formas físicas usando otras técnicas analíticas adecuadas, por ejemplo Espectroscopía NIR o espectroscopía de resonancia magnética nuclear en estado sólido.

10 La estructura química del difumarato del Compuesto **(I)** de la presente invención puede ser confirmada por métodos de rutina por ejemplo análisis de resonancia magnética nuclear de protones (NMR).

#### Síntesis del Compuesto **(I)**

El Compuesto **(I)** puede ser sintetizado usando los métodos descritos en WO2005/028469 o como es ilustrado en los Ejemplos aquí.

15 La WO2005/028469 divulga como Ejemplo 1 la preparación del Compuesto **(I)** como sigue:

20 2–Cloro–N–metilacetamida (32 mg, 0.3 mmol) fue añadida a una mezcla de 4–(3–cloro–2–fluoroanilino)–7–metoxi–6–[(piperidin–4–il)oxi]quinazolina (120 mg, 0.3 mmol), yoduro de potasio (16 mg, 0.1 mmol), y carbonato de potasio (50 mg, 0.36 mmol) en acetonitrilo (5 ml). La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora. Después de la evaporación de los solventes bajo vacío, el residuo fue tomado en diclorometano. La solución orgánica fue lavada con agua y salmuera, secada sobre sulfato de magnesio. Después de la evaporación de los solventes bajo vacío, el residuo fue purificado por cromatografía sobre gel de sílice (eluyente: 1% a 2% amoniaco metabólico 7N en diclorometano) para dar el Compuesto **(I)**.

25 Hemos encontrado que la reacción de 2–cloro–N–metilacetamida directamente con 4–(3–cloro–2–fluoroanilino)–7–metoxi–6–[(piperidin–4–il)oxi]quinazolina evita el uso de yoduro de potasio. Además, la cristalización del Compuesto **(I)** a partir de ciertos solventes proporciona el Compuesto **(I)** con alta pureza. Por lo tanto el nuevo proceso se espera que sea adecuado para la fabricación a gran escala del Compuesto **(I)**.

En correspondencia como un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para preparar el Compuesto **(I)** que comprende:

30 (i) reaccionar 2–cloro–N–metilacetamida con 4–(3–cloro–2–fluoroanilino)–7–metoxi–6–[(piperidin–4–il)oxi]quinazolina dihidrocloruro en presencia de una base adecuada;

(ii) añadir un solvente seleccionado de etanol, agua y metanol, o una mezcla de los mismos a la mezcla de reacción del Paso (i) para efectuar la cristalización del Compuesto **(I)**; y

(iii) aislar el Compuesto **(I)**.

35 La reacción en el Paso (i) es convenientemente llevada a cabo en un solvente inerte adecuado tal como aquellos descritos en el Proceso (c) en la página 30 de la WO2005/028469. Por ejemplo, la reacción puede ser llevada a cabo usando acetonitrilo como el solvente. La reacción es llevada a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo una de las bases descrita en el Proceso (c) en la página 30 de la WO2005/028469, tal como trietilamina. De manera adecuada la reacción es llevada a cabo a una elevada temperatura, por ejemplo a alrededor de  $75^{\circ}\text{C}$ .

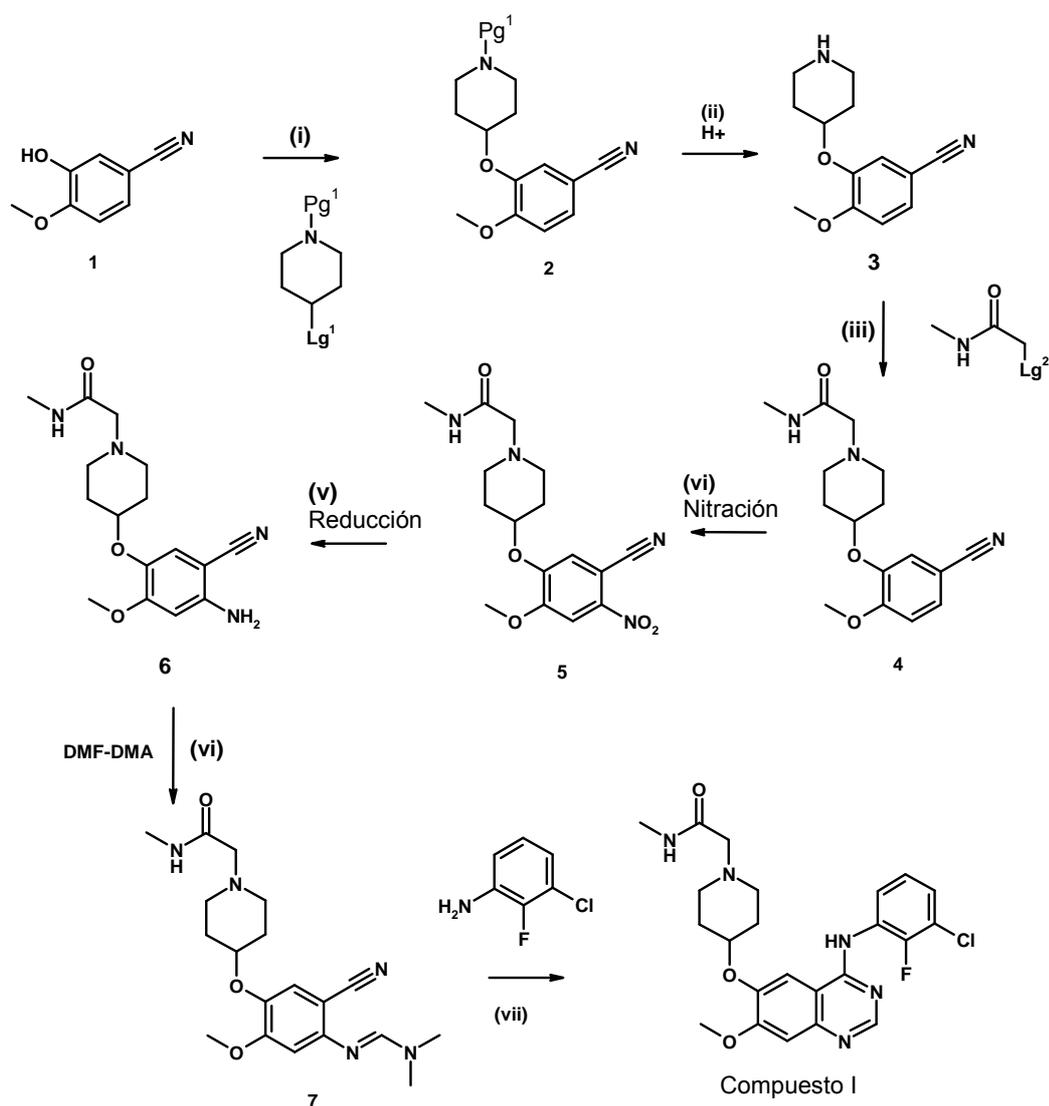
40 En una realización en el Paso (ii) del proceso el solvente es agua. De manera adecuada en esta realización cuando el Paso (i) es llevado a cabo en acetonitrilo la relación en volumen de agua:acetonitrilo es aproximadamente 1:3.

En otra realización de la invención en el Paso (ii) del proceso el solvente es etanol. De manera adecuada en esta realización cuando el Paso (i) es llevado a cabo en acetonitrilo la relación en volumen de etanol:acetonitrilo es aproximadamente 3.5:7.

45 En una realización adicional de la invención en el Paso (ii) del proceso el solvente es una mezcla de etanol y agua. De manera adecuada en esta realización la relación en volumen de etanol a agua es de alrededor de 20:1 a alrededor de 30:1, por ejemplo de alrededor de 21.9:1 a 25:1. Cuando el Paso (i) es llevado a cabo en acetonitrilo de manera adecuada aproximadamente 3.5 volúmenes de etanol y 0.15 volúmenes de agua son añadidos a 7 volúmenes de acetonitrilo para efectuar la cristalización.

50 Como será entendido la referencia a una relación de volumen de por ejemplo agua:acetonitrilo siendo 1:3 significa que 1 volumen de agua es añadido a 3 volúmenes del acetonitrilo presente en el recipiente de reacción después del completamiento del Paso (i) del proceso.

- 5 En una realización, en el Paso (ii) del proceso la mezcla de reacción del Paso (i) es enfriada a alrededor de 70°C y etanol es añadido. La mezcla de reacción es entonces enfriada a alrededor de 45°C y el agua es añadida para efectuar la cristalización del Compuesto (I). Si se requiere, la mezcla de reacción puede ser sembrada con el Compuesto (I) para ayudar a iniciar la cristalización. La mezcla de reacción es entonces enfriada a alrededor de 20°C para completar la cristalización.
- El aislamiento del Compuesto (I) en el Paso (iii) puede ser llevado a cabo usando métodos convencionales, por ejemplo filtración y secado del Compuesto (I).
- 10 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro usado como el material de partida puede ser preparado como se describió en los Ejemplos aquí. Por ejemplo, añadiendo ácido clorhídrico a 6-[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina. Convenientemente la reacción es llevada a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo etanol, acetonitrilo, tetrahidrofurano, 2-metiltetrahidrofurano, *n*-propanol, metanol, 1-butanol, acetato de etilo, *tert*-butil acetato, isopropanol o alcohol metilado industrial. Un solvente particular es etanol o más particularmente alcohol metilado industrial.
- 15 6-[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina puede ser preparada usando el método descrito en el Ejemplo 1 de la WO2005/028469 reaccionando 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina con *tert*-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato, donde la reacción es llevada a cabo en presencia de fluoruro de cesio usando DMA como un solvente y a una temperatura de 85°C.
- 20 Esta reacción también puede ser llevada a cabo en presencia de *N*-metilpirrolidona (NMP) en presencia de una base adecuada tal como carbonato de potasio. Esta reacción es de manera adecuada realizada a una elevada temperatura como se describió en los Ejemplos aquí.
- Sin embargo, hemos encontrado que conduciendo la reacción en presencia de ciertos solventes proporciona el producto en buena forma. Además algunos de estos solventes se espera que sean adecuados para la fabricación a gran escala del producto.
- 25 En correspondencia, como un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación de 6-[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina que comprende:
- (i) reaccionar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina con *tert*-butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato en presencia de una base adecuada, donde la reacción es llevada a cabo en un solvente seleccionado de *N*-metilpirrolidona o un alcohol seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, *n*-propanol y alcohol metilado industrial; y
- 30 (ii) cristalizar la 6-[(1-*tert*-butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina.
- El Paso (i) de este proceso es llevado a cabo en presencia de una base adecuada, por ejemplo aquellas descritas en WO2005/028469, tal como carbonato de potasio. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo a elevada temperatura convenientemente a la temperatura de reflujo.
- 35 Si se requiere, puede ser añadida agua a los solventes usados en el Paso (i) para ayudar al proceso, por ejemplo para aumentar la movilidad de la mezcla de reacción. En una realización el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en un alcohol seleccionado de metanol, etanol, alcohol isopropílico, *n*-propanol y alcohol metilado industrial, opcionalmente en presencia de agua. En una realización adicional la reacción Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de etanol y agua. Cuando una mezcla de etanol y agua es usada, la relación en volumen de etanol a agua en el Paso (i) no es crítica, por ejemplo una relación de volumen de etanol a agua puede ser hasta alrededor de 10:2 es adecuada, tal como alrededor
- 40 de 10:1.
- La cristalización en el Paso (ii) del proceso es convenientemente llevada a cabo enfriando la mezcla de reacción del Paso (i) (por ejemplo enfriando a alrededor de 70°C) y añadiendo agua a la mezcla para efectuar la cristalización. El producto puede ser entonces aislado por métodos convencionales tal como aquellos descritos en los Ejemplos.
- El Compuesto (I) también puede ser preparado de acuerdo con los procesos ilustrados en el Esquema de Reacción 1:



Esquema de Reacción 1

Notas en el Esquema de Reacción 1:

**Paso (i):** Lg<sup>1</sup> es un grupo de salida adecuado, por ejemplo, un halógeno, grupo alcanosulfoniloxi o arilsulfoniloxi, por ejemplo un grupo cloro, bromo, metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi (de manera adecuada un grupo metanosulfoniloxi, 4-nitrobenzenosulfoniloxi o tolueno-4-sulfoniloxi, por ejemplo Lg<sup>1</sup> es metanosulfoniloxi).

Pg<sup>1</sup> es un grupo de protección amina adecuado. Tales grupos son bien conocidos, por ejemplo como es descrito en cualquiera de los muchos textos generales sobre el tema, tal como, 'Protective Groups in Organic Synthesis' de Theodora Green (publicado por: John Wiley & Sons). Ejemplos de grupos de protección amino incluyen un grupo acil, por ejemplo un grupo alcanoil tal como acetil, un grupo alcóxicarbonil, por ejemplo un metoxicarbonil, etoxicarbonil o grupo *tert*-butoxicarbonil, un grupo arilmetoxicarbonil, por ejemplo benciloxicarbonil, o un grupo aroil, por ejemplo benzoil. Un ejemplo particular de Pg<sup>1</sup> es *tert*-butoxicarbonil.

La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de una base, por ejemplo un carbonato tal como carbonato de potasio. La reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente inerte adecuado, por ejemplo un alcohol tal como isopropanol. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo a elevada temperatura, convenientemente a la temperatura de reflujo del solvente.

**Paso (ii):** El grupo de protección Pg<sup>1</sup> es eliminado usando métodos convencionales. Por ejemplo cuando Pg<sup>1</sup> es *tert*-butoxicarbonil este puede ser eliminado por tratamiento con un ácido adecuado como ácido clorhídrico, sulfúrico o fosfórico o ácido trifluoroacético.

Paso (iii): Lg<sup>2</sup> es un grupo de salida adecuado, por ejemplo, un halógeno, tal como cloro. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de una base adecuada tal como un carbonato, una amina orgánica o un alcóxido. Las bases adecuadas incluyen carbonato de potasio o trietanolamina. La reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente inerte tal como acetonitrilo o un alcohol tal como etanol. La reacción es de manera adecuada realizada a una elevada temperatura, convenientemente la temperatura de reflujo del solvente.

Paso (iv): La nitración puede ser efectuada usando métodos bien conocidos para la nitración de anillos aromáticos, por ejemplo tratando la 2-[4-(5-Ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**4**) con ácido nítrico en presencia de ácido sulfúrico usando condiciones bien conocidas para tales reacciones y como se ilustra en los Ejemplos.

Paso (v): Las reacciones de reducción adecuadas para reducir los grupos nitro a aminas son bien conocidos, por ejemplo por reducción en presencia de un agente reductor adecuado tal como ditionita de sodio. Esta reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de un solvente acuoso, por ejemplo metanol acuoso. La reacción es convenientemente realizada a elevada temperatura por ejemplo de 40 a 60°C. Como alternativa, la reducción puede ser efectuada por hidrogenación, por ejemplo por hidrogenación catalítica usando un catalizador adecuado tal como un catalizador de paladio sobre carbono, por ejemplo un catalizador 10% paladio sobre carbono. La hidrogenación es convenientemente llevada a cabo en un solvente adecuado tal como metanol.

Paso (vi): 2-[4-(4-Amino-5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**6**) es reaccionada con N,N-dimetilformamida dimetil acetal. La reacción es convenientemente llevada a cabo en presencia de un solvente adecuado tal como un éter, por ejemplo, 2-metiltetrahidrofurano o un hidrocarburo aromático tal como tolueno. La reacción es de manera adecuada realizada a una elevada temperatura, por ejemplo a alrededor de 70 a 105°C, de manera adecuada alrededor de 76°C.

#### Paso (vii)

La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de un ácido adecuado, tal como uno o más ácidos seleccionados de ácido acético, propanoico, succínico, fumárico y cítrico. En un ejemplo el ácido es ácido acético. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo en presencia de un solvente inerte, por ejemplo un solvente de hidrocarburo aromático tal como metoxibenceno. La reacción es de manera adecuada llevada a cabo a elevada temperatura, por ejemplo desde alrededor de 90 a alrededor de 120°C, de manera adecuada a alrededor de 90°C.

El proceso descrito en el Esquema de Reacción 1 forma un aspecto adicional de la presente invención. En correspondencia, se proporciona un método para preparar el Compuesto (**I**) que comprende reaccionar 2-[4-(5-ciano-4-[[dimetilamino]metileno]amino)-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**7**) con 3-cloro-2-fluoroanilina en presencia de un ácido adecuado.

Las condiciones de reacción adecuadas son como las aquí anteriormente descritas en relación con el Paso (vii) del Esquema de Reacción 1.

Algunos productos intermedios mostrados en el Esquema de Reacción 1 son nuevos y forman un aspecto adicional de la presente invención. En correspondencia otro aspecto de la invención proporciona un compuesto seleccionado de cualquiera de los compuestos 2, 3, 4, 5, 6 y 7 en el Esquema de Reacción 1, o una sal de los mismos; donde Pg<sup>1</sup> es como se definió aquí anteriormente (por ejemplo *tert*-butoxicarbonil). Algunos de los productos intermedios tal como el compuesto (7) en el Esquema de Reacción 1 pueden tener centros isoméricos geométricos (isómeros E y Z). Será entendido que la presente invención abarca todos esos isómeros geométricos y mezclas de los mismos.

#### Síntesis de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto (**I**) (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar el Compuesto (**I**) con una cantidad suficiente de ácido fumárico para formar la sal de difumarato;

(ii) cristalizar la Forma A; y

(iii) aislar la Forma A.

#### Notas en el Paso (i)

Convenientemente la reacción con el ácido fumárico es llevada a cabo en un solvente adecuado, por ejemplo, seleccionado de metanol, etanol, 1-butanol, 2-butanol y alcohol diacetónico. La reacción también puede ser llevada a cabo en una mezcla de solventes adecuados, por ejemplo una mezcla seleccionada de metil etil cetona y dimetilformamida; metil etil cetona y tetrahidrofurano; metil etil cetona y metanol; metil etil cetona e isopropanol; etanol y dimetil sulfóxido; etanol y tetrahidrofurano; etanol e isopropanol; 1-butanol y dimetilformamida; 1-butanol y dimetil sulfóxido; 1-butanol y tetrahidrofurano; 1-butanol y metanol; 1-butanol e isopropanol; etilacetato y dimetilformamida; acetato de etilo y metanol; acetato de etilo e isopropanol; y metanol e isopropanol.

En una realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en agua.

En una realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende metil etil cetona y un solvente seleccionado de dimetilformamida, tetrahidrofurano, metanol e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende etanol y un solvente seleccionado de dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano e isopropanol.

- 5 En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende 1-butanol y un solvente seleccionado de dimetilformamida, dimetil sulfóxido, tetrahidrofurano, metanol e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo y un solvente seleccionado de dimetil formamida, metanol e isopropanol.

- 10 En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol.

En otra realización la reacción en el Paso (i) es llevada a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol.

- 15 En aquellas realizaciones donde el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol, la relación en volumen de isopropanol a metanol está de manera adecuada en el rango de alrededor de 3.4:1 a alrededor de 1.0:1, por ejemplo de alrededor de 1.5:1 a alrededor de 1.0:1. Esta reacción es de manera adecuada llevada a cabo a una elevada temperatura, por ejemplo a una temperatura por encima de 60°C, de manera adecuada desde 65°C a la temperatura de reflujo del solvente. Convenientemente el Compuesto (I) es disuelto o dispersado en el isopropanol y esta mezcla es reaccionada con una solución o dispersión del ácido fumárico en el metanol.

- 20 En aquellas realizaciones donde el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol, la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol está de manera adecuada en el rango de alrededor de 5.1:1 a 1.9:1, por ejemplo de alrededor de 3.9:1 a 1.9:1 tal como alrededor de 2.1:1. Esta reacción es de manera adecuada llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C, por ejemplo a alrededor de 40°C. Convenientemente el Compuesto (I) es disuelto o dispersado en el acetato de etilo y esta mezcla es reaccionada con una solución o dispersión de ácido fumárico en el isopropanol. Como alternativa, el Compuesto (I) puede ser disuelto previamente en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol. Si se requiere, el isopropanol puede ser eliminado después de la disolución del Compuesto (I) usando métodos convencionales tal como la destilación.

- 25 Cuando se prepara la solución o dispersión de ácido fumárico en un alcohol tal como metanol o alcohol isopropílico, puede ser necesario calentar la mezcla para efectuar la disolución del ácido fumárico. Sin embargo, un calentamiento excesivo y/o mantener la mezcla a elevada temperatura durante períodos de tiempo prolongados debe ser evitado para minimizar la formación del éster.

- 30 Generalmente en el Paso (i) del proceso el Compuesto (I) es reaccionado con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico, por ejemplo desde alrededor de 2 a alrededor de 3, particularmente alrededor de 2 a alrededor de 2.7 equivalentes molares de ácido fumárico. Sin embargo, cantidades inferiores de ácido fumárico pueden ser usadas en ciertos sistemas solventes. Por ejemplo, cuando la reacción es llevada a cabo en una mezcla de acetato de etilo e isopropanol hemos encontrado que el difumarato del Compuesto (I) puede ser preparado cuando la relación molar de ácido fumárico al Compuesto (I) es mayor que o igual a 1.725.

#### Notas en el Paso (ii)

- 40 La cristalización de la Forma A puede ser efectuada usando métodos conocidos para la cristalización de un compuesto de la solución. Por ejemplo provocando la supersaturación de la solución que contiene la sal. La supersaturación puede ser alcanzada, por ejemplo, enfriando la solución, evaporando el solvente de la solución o añadiendo un antisolvente adecuado a la solución.

- 45 En una realización, la cristalización es efectuada enfriando la solución. Por ejemplo, cuando el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de metanol e alcohol isopropílico, la mezcla de reacción es enfriada a alrededor de 30°C durante un período de alrededor de 90 minutos y es mantenida a 30°C durante alrededor de 30 minutos. La mezcla de reacción puede entonces ser enfriada adicionalmente durante un período de alrededor de 2 horas a una temperatura de alrededor de 0°C y es mantenida a la temperatura durante un tiempo suficiente para permitir el completamiento de la cristalización, por ejemplo alrededor de 1 hora.

- 50 Como alternativa, cuando el Paso (i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de acetato de etilo e alcohol isopropílico, la mezcla de reacción es enfriada a alrededor de 20°C (por ejemplo desde alrededor de 40°C a alrededor de 20°C durante un período de alrededor de 1 hora). La mezcla de reacción es entonces mantenida a 20°C durante un tiempo suficiente para efectuar la cristalización. De manera adecuada, la mezcla de reacción es mantenida a alrededor de 20°C durante al menos 10 horas, por ejemplo durante alrededor de 13.5 horas.

- En otra realización cuando el Paso(i) de la reacción es llevado a cabo en una mezcla de metanol e alcohol isopropílico, la cristalización puede ser efectuada eliminando una proporción del solvente para provocar la supersaturación de la mezcla de reacción restante. El solvente puede ser eliminado por evaporación o destilación. De manera adecuada alrededor de 55 a 65% por peso del solvente es eliminado, por ejemplo alrededor de 62%. Si se requiere isopropanol adicional puede ser añadido a la mezcla después de la destilación de aproximadamente el mismo peso del solvente. Por ejemplo aproximadamente 50 a 60% de isopropanol adicional puede ser añadido a la mezcla, donde el % es el % por peso del solvente restante en el recipiente de reacción después de la primera destilación. Después de la adición del isopropanol un peso similar de solvente es eliminado por destilación. La cristalización puede ser completada añadiendo más isopropanol y enfriando la mezcla a alrededor de 0°C durante un período de alrededor de 8 horas.
- 5
- 10 Generalmente la Forma A se auto cristalizará en el Paso (ii) del proceso, pero como será apreciado por una persona versada en el arte, la siembra con la Forma A puede ser usada para promover la cristalización. Si se requiere, cristales semilla pudieran ser preparados usando el método descrito anteriormente e ilustrado en los Ejemplos para la preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**.

Notas en el Paso (iii)

- 15 Cualquier método adecuado conocido en el arte para aislar materiales cristalinos a partir de una solución puede ser usado en el Paso (iii) del proceso. De manera adecuada, la Forma A es recogida por filtración. Después del aislamiento de la Forma A, la sal puede ser lavada con un solvente adecuado, por ejemplo isopropanol frío. Después del aislamiento la Forma A puede ser secada usando métodos convencionales, por ejemplo secado al vacío.

- 20 En correspondencia en una realización de la invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto **(I)** (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar una solución o suspensión del Compuesto **(I)** en isopropanol con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico en metanol,

donde la relación en volumen de isopropanol a metanol es desde 3.4:1 a alrededor de 1.0:1, por ejemplo de alrededor de 1.5:1 a alrededor de 1.0:1,

- 25 y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de al menos 60°C;

(ii) cristalizar la Forma A; y

(iii) aislar la Forma A.

Condiciones adecuadas para la cristalización y aislamiento de la Forma A son como se definió aquí anteriormente.

- 30 En correspondencia en otra realización de la invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto **(I)** (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar una solución o suspensión del Compuesto **(I)** en acetato de etilo con al menos 1.725 equivalentes molares de ácido fumárico en isopropanol (de manera adecuada al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico),

- 35 donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es de manera adecuada desde alrededor de 5:1 a 1:1, por ejemplo de alrededor de 5.1:1 a 1.9:1 tal como alrededor de 2.1:1 y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C (por ejemplo alrededor de 40°C);

(ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 20°C y mantener la mezcla a esta temperatura para efectuar la cristalización de la Forma A; y

(iii) aislar la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**.

Las condiciones adecuadas para el aislamiento de la Forma A son como se definió aquí anteriormente.

- 40 En otra realización de la invención se proporciona un proceso para la preparación del difumarato del Compuesto **(I)** (Forma A) que comprende:

(i) reaccionar el Compuesto **(I)** en agua con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico (por ejemplo al menos 2.05, tal como alrededor de 2.1 equivalentes molares de ácido fumárico), y donde la reacción es llevada a cabo a alrededor de 85°C;

- 45 (ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 60°C; y

(iii) aislar la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**.

De manera adecuada en el Paso (ii) la mezcla de reacción es enfriada lentamente a alrededor de 60°C, por ejemplo a una tasa de enfriamiento de alrededor de 1°C/minuto. Si se requiere, la cristalización de la Forma A puede ser inducida añadiendo cristales semilla de la Forma A durante el enfriamiento de la mezcla. De manera adecuada los cristales

semilla de la Forma A son añadidos cuando la mezcla de reacción ha ido enfriada a alrededor de 77°C. Las condiciones adecuadas para el aislamiento de la Forma A en el Paso (iii) son como las descritas aquí anteriormente.

Las Formas B a P del difumarato cristalino del Compuesto **(I)** pueden ser preparadas, por ejemplo, mediante los métodos descritos aquí en los Ejemplos.

## 5 Composiciones Farmacéuticas

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende difumarato del Compuesto **(I)** en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable. El difumarato del Compuesto **(I)** puede ser usado en la composición en cualquiera de las formas descritas aquí, por ejemplo la Forma A.

10 Las composiciones de la invención pueden estar en una forma adecuada para uso oral (por ejemplo como tabletas, píldoras, cápsulas duras o blandas, suspensiones acuosas o aceitosas, emulsiones, polvos o gránulos dispersables, siropes o elixires), para uso tópico (por ejemplo como cremas, ungüentos, geles, o soluciones o suspensiones acuosas o aceitosas), para administración por inhalación (por ejemplo como un polvo finamente dividido o un aerosol líquido), para administración por insuflación (por ejemplo como un polvo finamente dividido) o para administración parenteral (por ejemplo como una solución estéril acuosa o aceitosa para dosificación intravenosa, subcutánea o intramuscular o como un supositorio para dosificación rectal).

Las composiciones de la invención pueden ser obtenidas por procedimientos convencionales usando excipientes farmacéuticos convencionales, bien conocidos en el arte. Así, las composiciones pretendidas para uso oral pueden contener, por ejemplo, uno o más agentes colorantes, edulcorantes, saborizantes y/o preservantes.

20 Por ejemplo el difumarato del Compuesto **(I)** es de manera adecuada formulado como una tableta usando los siguientes excipientes:

### **Núcleo de la Tableta:**

difumarato del Compuesto **(I)** (por ejemplo Forma A);

lactosa;

celulosa microcristalina;

25 crospovidona;

polividona (PVP); y

estearato de magnesio

El núcleo de la tableta puede ser recubierto con un recubrimiento de película, tal como un recubrimiento de película basado en HPMC, dicho recubrimiento opcionalmente contiene uno o más agentes colorantes y/o protectores de la luz.

30 Las tabletas pueden ser preparadas usando métodos convencionales y como se ilustra en los Ejemplos. Si se requiere, el difumarato del Compuesto **(I)** se puede moler antes de ser formulado como la tableta para proporcionar una distribución uniforme de tamaños de partícula del difumarato del Compuesto **(I)** en la tableta. Por ejemplo, el difumarato del Compuesto **(I)** se puede moler para proporcionar un tamaño de partícula medio de aproximadamente 5 µm. Los métodos de molienda adecuados son bien conocidos.

35 La cantidad de ingrediente activo que es combinado con uno o más excipientes para producir una forma de dosificación única necesariamente variará dependiendo del hospedero tratado y la ruta de administración particular. Por ejemplo, una formulación pretendida para administración oral a humanos generalmente contendrá, por ejemplo, de 0.5 mg a 0.5 g de agente activo (de manera más adecuada de 0.5 a 200 mg, por ejemplo de 1 a 30 mg) compuesto con una cantidad apropiada y conveniente de excipientes que puede variar desde alrededor de 5 a alrededor de 98 por ciento por peso de la composición total.

40 El tamaño de la dosis para propósitos terapéuticos o profilácticos del difumarato del Compuesto **(I)** naturalmente variará de acuerdo con la naturaleza y gravedad de las afecciones, la edad y sexo del animal o paciente y la ruta de administración, de acuerdo con principios bien conocidos de medicina.

45 Al usar el difumarato del Compuesto **(I)** para propósitos terapéuticos o profilácticos éste generalmente será administrado de manera que una dosis diaria en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 75 mg/kg peso corporal sea recibida, administrándose si se requiere, en dosis divididas. En general dosis inferiores serán administradas cuando se emplee una ruta parenteral. Así, por ejemplo, para administración intravenosa, una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.1 mg/kg a 30 mg/kg peso corporal será generalmente usada. De manera similar, para la administración por inhalación, una dosis en el rango, por ejemplo, de 0.05 mg/kg a 25 mg/kg peso corporal será usada. La administración oral es sin embargo preferida, particularmente en forma de tableta. Por ejemplo, el difumarato del Compuesto **(I)** puede ser

50 administrado a un animal de sangre caliente oralmente, a una dosis unitaria menor que 1g diariamente pero mayor que

1mg. Particularmente el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente, a una dosis unitaria menor que 250 mg por día. En otro aspecto de la invención, el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente, a una dosis unitaria menor que 160 mg por día. En un aspecto adicional de la invención, el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado a un animal de sangre caliente, a una dosis unitaria menor que 50 mg por día. La dosis de difumarato del Compuesto (I) puede ser administrada como una dosis única diaria o como múltiples fracciones de la dosis total diaria. Por ejemplo, la dosis total diaria de difumarato del Compuesto (I) puede ser administrada como dos dosis, que pueden ser iguales o diferentes. De manera adecuada sin embargo, cada fracción de la dosis total diaria sería aproximadamente igual. A modo de ejemplo el difumarato del Compuesto (I) puede ser administrado como una o más formas de dosificación orales tales como una tableta o cápsula conteniendo 1.5, 3.7, 14.9, 59.6 ó 149 mg de difumarato del Compuesto (I) (equivalente a 1, 2.5, 10, 40 o 100 mg de la forma libre del Compuesto (I)). En una realización adicional, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 40, 80, 100, 160, 200 ó 240 mg de Compuesto (I). En una realización particular, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 160 mg de Compuesto (I). En una realización particular, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 200 mg de Compuesto (I). En otra realización particular, se administra dos veces al día una dosis de difumarato del Compuesto (I) equivalente a 240 mg de Compuesto (I).

### **Ensayos Biológicos**

Las actividades inhibitoras del Compuesto (I) y del difumarato del Compuesto (I) pueden ser medidas en los ensayos descritos en la WO2005/028469 o como se describió en los Ejemplos aquí.

Los compuestos de la presente invención poseen propiedades antiproliferativas tal como propiedades anticancerosas que se cree que surgen de su actividad inhibitora de la tirosina quinasa del receptor de la familia de erbB, y particularmente un perfil erbB2/ EGF y/o erbB3/EGF mezclado.

En correspondencia, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de enfermedades o afecciones médicas mediadas solo o en parte por el receptor erbB de las tirosina quinasas, es decir, los compuestos pueden ser usados para producir un efecto inhibitor de la tirosina quinasa del receptor erbB en un animal de sangre caliente en necesidad de tal tratamiento. Así los compuestos de la presente invención proporcionan un método para el tratamiento de células malignas caracterizado por la inhibición de uno o más del receptor de las tirosina quinasas de la familia de erbB. Particularmente los compuestos de la invención pueden ser usados para producir un efecto antiproliferativo y/o proapoptótico y/o antiinvasivo mediado solo o en parte por la inhibición del receptor erbB de las tirosina quinasas. Particularmente, los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más receptores erbB de las tirosina quinasas, que están involucrados en los Pasos de transducción de la señal que conduce a la proliferación y supervivencia de estas células tumorales. En correspondencia los compuestos de la presente invención se espera que sean útiles en el tratamiento de la soriasis, hiperplasia prostática benigna (BPH), aterosclerosis y restenosis y/o cáncer proporcionando un efecto antiproliferativo, particularmente en el tratamiento de los cánceres sensibles al receptor erbB de la tirosina quinasa. Tales tumores benignos o malignos pueden afectar cualquier tejido e incluyen los tumores no sólidos tales como leucemia, mieloma múltiple o linfoma, y también tumores sólidos, por ejemplo cánceres del conducto biliar, hueso, vejiga, cerebro/CNS, mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón, neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval.

Cuando se habla del cáncer, particularmente se refiere al cáncer esofágico, mieloma, hepatocelular, pancreático, cáncer cervical, tumor de Ewing, neuroblastoma, sarcoma de Kaposi, cáncer de ovario, cáncer de mama, cáncer colorrectal, cáncer de próstata, cáncer de vejiga, melanoma, cáncer de pulmón – cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC), y cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC), cáncer gástrico, cáncer de cabeza y cuello, cáncer de cerebro, cáncer renal, linfoma y leucemia. En una realización se refiere al cáncer de mama, por ejemplo cáncer de mama positivo al receptor hormonal. En otra realización el cáncer se refiere a SCLC, NSCLC, cáncer colorrectal, cáncer de ovario y/o cáncer de mama. En otra realización el cáncer se refiere a SCLC. En otra realización el cáncer se refiere a cáncer gástrico. Además, se refiere a NSCLC. Además, se refiere al cáncer colorrectal. Además, se refiere al cáncer de ovario. Además, más particularmente se refiere al cáncer de mama. Además, más particularmente se refiere al cáncer de mama positivo al receptor hormonal, especialmente al cáncer de mama positivo al receptor hormonal en mujeres postmenopáusicas. En una realización se refiere al cáncer de mama positivo al receptor hormonal no metastásico en estadio temprano, por ejemplo cáncer de mama positivo al receptor hormonal no metastásico en estadio temprano en mujeres postmenopáusicas. Aún además se refiere al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona no metastásico en estadio temprano, especialmente al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona no metastásico en estadio temprano en mujeres postmenopáusicas. Además, más particularmente se refiere al cáncer de mama positivo al receptor hormonal metastásico, especialmente a cáncer de mama positivo al receptor hormonal metastásico en mujeres postmenopáusicas. Aún además se refiere al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona metastásico, especialmente al cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona metastásico en mujeres postmenopáusicas. Además, se refiere al cáncer de vejiga, cáncer esofágico, cáncer gástrico, melanoma, cáncer cervical y/o cáncer renal. Además se refiere al cáncer endometrial, hígado, estómago, de tiroides, rectal y/o de cerebro. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer está en un estado no metastásico. En otra realización de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico. En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y

más particularmente el cáncer produce metástasis en la piel. En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis linfática. En una realización adicional de la invención, particularmente el cáncer está en un estado metastásico, y más particularmente el cáncer produce metástasis cerebral.

5 Cuando se habla de tratamiento del cáncer se refiere particularmente este es el tratamiento de tumores cancerosos que expresan uno o más receptores de la familia de erbB, por ejemplo los receptores EGFR, erbB2 y/o erbB3. El efecto anticanceroso del difumarato del Compuesto **(I)** de acuerdo con la invención puede ser medido en términos de uno o más de efecto antitumoral, la extensión de la respuesta (por ejemplo volumen del tumor reducido o peso del tumor reducido), la velocidad de respuesta, la tasa de beneficio clínico (la suma de la respuesta completa, respuesta parcial y enfermedad estable) el tiempo de progreso de la enfermedad, supervivencia sin progreso y la tasa de supervivencia total. Tales puntos finales del ensayo clínico son bien conocidos y son descritos en por ejemplo la publicación de FDA "Guidance for Industry Clinic Trial Endpoints for the Approval of Cancer Drugs and Biologics" Mayo 2007 (www.fda.gov/CbER/gdlns/clinicalend.htm). Los efectos antitumorales del difumarato del Compuesto **(I)** de acuerdo con la invención pueden ser por ejemplo, uno o más de inhibición del crecimiento del tumor, retraso en el crecimiento del tumor, regresión del tumor, contracción del tumor, aumento de tiempo para el recrecimiento del tumor cuando cesa el tratamiento o ralentización del progreso de la enfermedad.

El uso del difumarato del Compuesto **(I)** también puede tener un efecto benéfico en la prevención del inicio del cáncer en animales de sangre caliente, tal como el hombre.

20 De acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso como un medicamento.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

25 Así de acuerdo con este aspecto de la invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto **(I)** en la fabricación de un medicamento para su uso en la producción de un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente tal como el hombre.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para producir un efecto antiproliferativo en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)**.

30 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición del receptor erbB de las tirosina quinasas, tal como una combinación de EGFR y erbB2 y/o EGFR y erbB3, que están involucrados en la transducción de la señal que conducen a la proliferación de células tumorales.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto **(I)** en la fabricación de un medicamento para su uso en la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición del receptor erbB de las tirosina quinasas, tal como una combinación de EGFR y erbB2 y/o EGFR y erbB3, que están involucrados en los Pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación de células tumorales.

40 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para la prevención o tratamiento de aquellos tumores que son sensibles a la inhibición de uno o más de receptores de las tirosina quinasas de la familia de erbB, tal como una combinación de EGFR y erbB2 y/o EGFR y erbB3, que están involucrados en los Pasos de transducción de la señal que conducen a la proliferación y/o supervivencia de las células tumorales que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)**.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del difumarato del Compuesto **(I)** en la fabricación de un medicamento para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR y erbB2 combinado.

45 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR y erbB2 combinado que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)**.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa de EGFR y erbB2 combinado.

50 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso del difumarato del Compuesto **(I)** en la fabricación de un medicamento para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa en dos o más receptores seleccionados de EGFR, erbB2 y erbB3.

De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona un método para proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa en dos o más receptores seleccionados de EGFR, erbB2 y erbB3, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)**.

5 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso en proporcionar un efecto inhibidor de la tirosina quinasa en dos o más receptores seleccionados de EGFR, erbB2 y erbB3.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto **(I)** en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de una afección (por ejemplo un tumor) mediada totalmente o en parte por la fosforilación de un heterodímero de erbB2/erbB3.

10 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso en un método para el tratamiento de una afección (por ejemplo un tumor) mediada totalmente o en parte por la fosforilación de un heterodímero de erbB2/erbB3, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)**.

15 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso en el tratamiento de una afección (por ejemplo un tumor) mediada totalmente o en parte por la fosforilación de un heterodímero de erbB2/erbB3.

20 De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona el uso de difumarato del Compuesto **(I)** en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de hueso, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval y particularmente un cáncer seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y pulmón, más particularmente cáncer de mama).

25 De acuerdo con una característica adicional de este aspecto de la invención se proporciona el uso en un método para tratar un cáncer (por ejemplo un cáncer seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de hueso, de vejiga, cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval y particularmente un cáncer seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y de pulmón, más particularmente cáncer de mama en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)**.

35 De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona difumarato del Compuesto **(I)**, para su uso en el tratamiento de un cáncer (por ejemplo seleccionado de leucemia, mieloma múltiple, linfoma, cáncer del conducto biliar, de hueso, de vejiga, de cerebro/CNS, de mama, colorrectal, endometrial, gástrico, de cabeza y cuello, hepático, de pulmón (particularmente cáncer de pulmón de células no pequeñas), neuronal, esofágico, de ovario, pancreático, de próstata, renal, de piel, testicular, de tiroides, uterino y vulval y particularmente un cáncer seleccionado de cáncer de mama, gástrico, colorrectal, de cabeza y cuello, de ovario y de pulmón, más particularmente cáncer de mama).

40 Como se mencionó anteriormente el tamaño de la dosis requerida para el tratamiento terapéutico o profiláctico de una enfermedad particular necesariamente será variado dependiendo de, entre otras cosas, el hospedero tratado, la ruta de administración y la gravedad de la enfermedad que está siendo tratada.

De acuerdo con un aspecto adicional de la invención se proporciona una composición farmacéutica que comprende el difumarato del Compuesto **(I)**, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable para su uso en el tratamiento de un cáncer

45 Para evitar dudas, cuando el tratamiento del cáncer es indicado, será entendido que este también se refiere a la prevención de la metastásis y el tratamiento de la metastásis, es decir, el cáncer diseminado. Por lo tanto el Compuesto **(I)** y el difumarato del Compuesto **(I)** de la presente invención pueden ser usados para tratar un paciente que no tiene metastásis para detener que ocurra, o para alargar el período de tiempo antes que esto ocurra, y para un paciente que ya tiene metastásis para tratar la metastásis en sí misma. Además el tratamiento del cáncer también se refiere al tratamiento de un tumor primario o tumores establecidos y tumor primario o tumores en desarrollo. En un aspecto de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con la prevención de la metastásis. En otro aspecto de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de la metastásis. En otro aspecto de la invención el tratamiento del cáncer se relaciona con el tratamiento de un tumor primario o tumores establecidos o tumor primario o tumores en desarrollo. En una realización el tratamiento del cáncer se relaciona con un tratamiento adyuvante. En otra realización el tratamiento del cáncer se refiere al tratamiento neoadyuvante del cáncer. En correspondencia en una realización de la invención el difumarato del Compuesto **(I)** de acuerdo con la invención es usado como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama sensible a las hormonas, particularmente como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo al receptor de estrógeno en mujeres postmenopáusicas. En otra realización de la invención el difumarato del Compuesto **(I)** de acuerdo con la invención es usado como un tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama

5 sensible a las hormonas, particularmente como un tratamiento neoadyuvante del cáncer de mama sensible al receptor de estrógeno y/o progesterona en mujeres postmenopáusicas. En otra realización el difumarato del Compuesto **(I)** es usado para tratar el cáncer de mama sensible a las hormonas (positivo al receptor de estrógeno y/o progesterona), avanzado (metastásico) particularmente el cáncer positivo al receptor de estrógeno avanzado en mujeres postmenopáusicas.

En una realización adicional el difumarato del Compuesto **(I)** de acuerdo con la invención puede ser usado como una terapia neoadyuvante en el tratamiento del cáncer de mama sensible a las hormonas en pacientes. En otra realización el difumarato del Compuesto **(I)** de acuerdo con la invención no es usado como un tratamiento neoadyuvante.

10 El término “terapia adyuvante” se refiere a un tratamiento dado después de la eliminación del tumor primario. Cuando el cáncer es cáncer de mama, la eliminación del tumor primario puede ser efectuada, por ejemplo, mediante cirugía (por ejemplo lumpectomía o mastectomía) y/o radioterapia.

El término “terapia neoadyuvante” se refiere a un tratamiento dado antes de la eliminación del tumor primario mediante cirugía o radioterapia.

Aquí, el tratamiento del cáncer también se refiere a la prevención del cáncer *per se*.

15 En una realización de la invención el difumarato del Compuesto **(I)** es usado en combinación con un agente endocrino adecuado para su uso en el tratamiento del cáncer de mama. Por ejemplo, una combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y un agente endocrino seleccionado de un inhibidor de aromatasa, un modulador del receptor de estrógeno selectivo, un agonista LHRH y regulador hacia abajo del receptor de estrógeno. Por ejemplo, una combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y un inhibidor de aromatasa. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y tamoxifeno. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y anastrozol. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y letrozol. Por ejemplo una combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y exemestano. La combinación del difumarato del Compuesto **(I)** y una terapia endocrina puede ser particularmente adecuada para su uso en el tratamiento del cáncer de mama como es descrito aquí. Por ejemplo, la combinación puede ser útil en el tratamiento de cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona metastásico.

20 Como alternativa la combinación puede ser útil como un tratamiento adyuvante del cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona. La combinación también puede ser útil en el tratamiento del cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona en pacientes que no han recibido terapia endocrina previa (por ejemplo un modulador del receptor de estrógeno selectivo tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol o regulador hacia abajo del receptor de estrógeno).

30 En correspondencia, en una realización de la invención se proporciona un método para el tratamiento de cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona avanzado (metastásico) en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)** en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol,

35 donde dicho animal no ha sido previamente tratado con una terapia endocrina tal como por ejemplo, a modulador del receptor de estrógeno selectivo tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol o regulador hacia abajo del receptor de estrógeno.

40 En otra realización de la invención se proporciona el uso en un método para el tratamiento de cáncer de mama positivo al estrógeno y/o progesterona no metastásico en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)** en combinación con una cantidad efectiva de un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol,

45 donde dicho animal no ha sido previamente tratado con una terapia endocrina tal como por ejemplo, un modulador del receptor de estrógeno selectivo tal como tamoxifeno, un inhibidor de aromatasa tal como anastrozol o regulador hacia abajo del receptor de estrógeno. En esta realización la combinación es de manera adecuada administrada como un tratamiento adyuvante.

50 En las dos realizaciones anteriores para el tratamiento del cáncer de mama, el animal de sangre caliente es de manera adecuada una mujer post-menopáusica. El término “post-menopausia” incluye a las mujeres que son postmenopáusicas de manera natural y las mujeres donde la menopausia ha sido inducida, por ejemplo, mediante tratamiento con un agonista LHRH tal como goserelina. Será entendido que donde se declare aquí que un paciente “no ha sido previamente tratado con una terapia endocrina”, se pretende que el tratamiento de un paciente con un agonista LHRH para inducir la menopausia temprana en el paciente no sea considerado como “previamente tratado con una terapia endocrina”. En correspondencia, los pacientes que han sido tratados con un agonista LHRH para inducir la menopausia temprana no están excluidos de aquellas realizaciones que son descritas aquí como no siendo “tratado con una terapia endocrina”.

55 En otra realización el difumarato del Compuesto **(I)** es usado en combinación con un taxano tal como paclitaxel o docetaxel. Esta combinación puede ser útil en el tratamiento del cáncer de mama. Por ejemplo, en el tratamiento de un cáncer de mama (de un cáncer de mama especialmente avanzado o metastásico) que tiene una baja sobreexpresión de

erbB2. El término “baja sobreexpresión de erbB2” se refiere a tumores que son negativos a la hibridación in-situ fluorescente (FISH) con Her2. Los tumores particulares que son de “baja sobreexpresión de erbB2” son aquellos que:

- (i) Her2 + por inmunohistoquímica (IHC); y/o
- (ii) Her2 ++ por IHC y negativo a la hibridación in-situ fluorescente (FISH) con Her2.

5 En correspondencia en una realización particular de la invención el difumarato del Compuesto **(I)** es usado en combinación con un taxano tal como paclitaxel o docetaxel en el tratamiento de un cáncer con baja sobreexpresión de erbB2 seleccionado de uno o más de:

- (a) un cáncer de mama que es Her2 FISH negativo;
- (b) un cáncer de mama que es Her2+ por IHC; y
- 10 (c) un cáncer de mama que es Her2++por IHC y Her2 FISH negativo.

De acuerdo con un aspecto adicional de la presente invención se proporciona un método para el tratamiento del cáncer de mama con baja sobreexpresión de erbB2 en un animal de sangre caliente, tal como el hombre, en necesidad de tal tratamiento, que comprende administrar a dicho animal una cantidad efectiva del difumarato del Compuesto **(I)** en combinación con una cantidad efectiva de un taxano tal como paclitaxel o docetaxel.

15 Aquí, cuando el término “combinación” es usado será entendido que este se refiere a la administración simultánea, separada o secuencial. En un aspecto de la invención “combinación” se refiere a la administración simultánea. En otro aspecto de la invención “combinación” se refiere a administración separada. En un aspecto adicional de la invención “combinación” se refiere a administración secuencial. Cuando la administración es secuencial o separada, el plazo para administrar el segundo componente no debe ser tal que se pierda el efecto benéfico de la combinación.

20 Como será entendido las referencias al uso del difumarato del Compuesto **(I)** descrito en los métodos, usos y composiciones farmacéuticas descritas aquí, se refieren a cualquiera de los difumaratos descritos aquí, por ejemplo la Forma A.

#### **Leyenda de las Figuras**

25 La Figura 1 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la forma libre del Compuesto **(I)**. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 2A muestra una traza de la calorimetría diferencial de barrido en la forma libre del Compuesto **(I)**. El eje x muestra la temperatura y el tiempo, el eje y muestra la potencia en mW. El texto de la Figura muestra la temperatura de inicio de las endoterma y la integral (mJ) de las curvas.

30 La Figura 2B es una traza termogravimétrica para la forma libre del Compuesto **(I)**. El eje x muestra temperatura y tiempo, el eje y muestra el peso en mg. El texto en este gráfico muestra las pérdidas de peso en % y las pérdidas de peso absolutas de la muestra para el evento entre alrededor de 30 y 80°C.

La Figura 3 muestra un trazo de la isoterma de la Sorción Dinámica de Vapor para la forma libre del Compuesto **(I)**. El eje x muestra el % humedad relativa, el eje y muestra el % cambio en masa de la muestra. “sorp” se refiere a un ciclo de adsorción y “desorp” a un ciclo de desorción.

35 La Figura 4 muestra un Patrón de difracción de rayos X en polvo (XRPD) para la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 5 muestra una traza de la calorimetría diferencial de barrido en la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**. El eje x muestra la temperatura y tiempo, el eje y muestra la potencia en mW. El texto en la Figura muestra la temperatura de inicio de la endoterma de fusión y la integral (mJ) de la curva.

40 La Figura 6 muestra una traza termogravimétrica para la Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**. El eje x muestra la temperatura y tiempo, el eje y muestra el peso en mg. El texto en este gráfico muestra las pérdidas de peso en % y pérdidas de peso absolutas de la muestra entre alrededor de 30 y 80°C.

La Figura 7 muestra un trazo de la isoterma de la Sorción Dinámica de Vapor para Forma A del difumarato del Compuesto **(I)**. El eje x muestra el % humedad relativa, el eje y muestra el % cambio en masa de la muestra. “sorc” se refiere a un ciclo de sorción y “desorc” a un ciclo de desorción.

45 La Figura 8 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B del difumarato del Compuesto **(I)**. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

La Figura 9 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C del difumarato del Compuesto **(I)**. El eje x muestra el valor 2-theta y el eje y los conteos.

- La Figura 10 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma D del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 11 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma E del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- 5 La Figura 12 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma F del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 13 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma G del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- 10 La Figura 14 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma H del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 15 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma I del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 16 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma J del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- 15 La Figura 17 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma K del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 18 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma L del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 19 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma M del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- 20 La Figura 20 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma N del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 21 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma O del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- 25 La Figura 22 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma P del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.
- La Figura 23 muestra un patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma Q del difumarato del Compuesto (I). El eje x muestra el valor  $2\text{-theta}$  y el eje y los conteos.

### Ejemplos

- 30 La invención es ilustrada adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos, los cuales están destinados a elaborar varias realizaciones de la invención. Estos ejemplos no se pretende que, ni son construidos para, limitar el alcance de la invención. Resultará claro que la invención puede ser practicada de otra manera de la particularmente descrita aquí. Numerosas modificaciones y variaciones de la presente invención son posibles en vistas de las enseñanzas de aquí y, por lo tanto, están dentro del alcance de la invención.
- 35 En los Ejemplos a menos que se declare otra cosa:
- (i) los rendimientos son dados para ilustración solamente y no necesariamente son el máximo alcanzable;
  - (ii) los puntos de fusión fueron determinados por análisis DSC usando un aparato Mettler DSC820e; 1 – 2mg muestras fueron cuidadosamente pesados y analizados en un cacerola de muestra con agujeros; el calentamiento fue llevado a cabo a  $10^{\circ}\text{C}/\text{minuto}$  desde  $25^{\circ}\text{C}$  a  $325^{\circ}\text{C}$ ; a menos que se declare otra cosa los puntos de fusión aquí se refieren a la temperatura de inicio de la endoterma de fusión medida usando DSC;
  - (iii) los espectros de masa fueron corridos con una energía del electrón de 70 voltios electrones en el modo de ionización química (CI) usando una sonda de exposición directa; donde sea indicado la ionización fue efectuada por impacto de electrones (EI), bombardeo rápido de átomos (FAB) o electrospray (ESP); los valores para  $m/z$  son dados; generalmente, solamente los iones que indican la masa principal son reportados; y a menos que se declare otra cosa, el ión de masa citado es  $(\text{MH})^{+}$  el cual se refiere al ión de masa protonado; la referencia a  $\text{M}^{+}$  es para el ión de masa generado por la pérdida de un electrón; y la referencia a  $\text{M}-\text{H}^{+}$  es para el ión de masa generado por la pérdida de un protón;
  - (iv) cuando son dados, los datos NMR están en forma de valores delta para los protones de diagnóstico principales, dados en partes por millón (ppm) en relación con el tetrametilsilano (TMS) como un estándar interno,
- 45

determinado a 500 MHz usando perdeuterio dimetil sulfóxido (DMSO-d<sub>6</sub>) como solvente a menos que se indique otra cosa; las siguientes abreviaturas han sido usadas: s, singlete; d, doblete; t, triplete; q, cuartete; m, multiplete; br, amplio;

(v) los símbolos químicos tienen su significado usual; las unidades SI y los símbolo son usados;

(vi) las relaciones de los solvente son dadas en términos de volumen:volumen (v/v);

5 (vii) el análisis termogravimétrico fue llevado a cabo usando un equipo Mettler TG851 [1 – 5mg muestras fueron cuidadosamente pesados y analizados en una cacerola abierta; el calentamiento fue llevado a cabo a 10°C/minuto desde 25°C a 325°C.

10 (viii) el análisis de difracción de rayos X en polvo fue llevado a cabo usando un difractor de rayos X en polvo Siemens D5000 ajustado con un detector de centelleo; la fuente de rayos X fue Cu K<sub>α</sub>, dando una longitud de onda de 1.54Å; los datos fueron recogidos durante el rango 2-theta 2 – 40°, en incrementos de 2-theta 0.02°, con 1 segundo por incremento y fue categorizado en las categorías identificadas en la Tabla 2 a continuación:

**Tabla 2**

% Intensidad relativa*	Definición
25 – 100	vs (muy fuerte)
10 – 25	s (fuerte)
3 – 10	m (medio)
1 – 3	w (débil)

\* Las intensidades relativas son derivadas de los difractogramas medidas con ranuras fijas

15 [Como se declaró previamente, las personas versadas en el arte de la difracción de rayos X en polvo se percatarán que la intensidad relativa de los picos puede ser afectada, por ejemplo, por los granos de tamaño por encima de 30 micrones y relaciones de aspecto no unitarias, que pueden afectar el análisis de las muestras. Las personas versadas se percatarán también que la posición de las reflexiones puede ser afectada por altura precisa a la cual se sitúa la muestra en el difractor y la calibración cero del difractor. La planidad superficial de la muestra también puede tener un pequeño efecto. De ahí que los datos del patrón de difracción presentados no son tomados como valores absolutos (véase Jenkins, R & Snyder, R.L. 'Introduction to X-Ray Powder Diffractometry' John Wiley & Sons, 1996, para más información)];

20 (ix) La sorción dinámica de vapor fue medida usando un SMS DVS (Surface Measurement Systems Limited, UK). Las muestras fueron analizadas a 25°C usando un flujo de gas de 200 centímetros cúbicos por minuto. La humedad relativa (HR) fue aumentada desde 0% HR en los Pasos de 10% HR a 80% HR con el Paso final de 95% HR. La muestra fue luego desorbida usando el mismo patrón del Paso HR como la sorción; este procedimiento fue luego repetido en un segundo ciclo de sorción/desorción. El equilibrio en cada Paso de humedad es fijado de manera que la tasa de cambio de peso con el tiempo (minuto) fue 0.002%.

(x) tasa de disolución intrínseca fue medida en un baño de disolución acoplado a un detector uv de fibra óptica.

(xi) la solubilidad en agua fue medida usando HPLC UV.

30 (xii) en los ejemplos que se dan a continuación, el número de moles y el rendimiento mostrados se refieren a los materiales sin tratar y a reactivos del 100% p/p, por lo que, se tiene en cuenta la pureza de los materiales utilizados.

### Ejemplo A

#### Preparación de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina (Compuesto (I))

35 2-Cloro-N-metilacetamida (3.720 kg, 34.60 mol) y 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro (13.70 kg, 27.25 mol), se disolvieron en acetonitrilo (79.2 kg). A la suspensión agitada, a temperatura ambiente, fue añadida trietilamina (17.40 kg, 172.11 mol). La solución clara resultante fue calentada a reflujo y mantenida durante 3 horas. La solución fue enfriada a 20°C (el producto cristalizó a 50°C). Agua (54.2 kg) fue añadida al reactor y la suspensión fue agitada durante otras 2 horas a 20°C. El producto fue filtrado y lavado con agua

40 (34 kg) seguido por acetonitrilo frío (0°C) (13.0 kg). El producto fue recrystalizado a partir del acetonitrilo (94.6 kg), aislado por filtración y lavado con acetonitrilo frío (0°C) (13.2 kg). Una recrystalización posterior de este producto fue entonces llevada a cabo como anteriormente a partir del acetonitrilo (75.2 kg). El sólido fue entonces secado bajo vacío para dar el producto del título como un sólido blanco (6.50 kg, 50%); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (CDCl<sub>3</sub>) 1.98 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.46 (–m, 2H), 2.85 (m, 2H), 2.87 (d, 3H), 3.07 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 4.49 (m, 1H), 7.16 (m, 4H), 7.31 (m, 2H), 8.49

45 (m, 1H), 8.71 (s, 1H); Espectro de masa: MH<sup>+</sup> 474.

La 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina usada como el material de partida fue preparada como sigue:

**Paso 1: 6-Acetoxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina hidrocloreuro**

6-Acetoxi-7-metoxiquinazolina-4-ona (Solicitud Internacional de Patente WO 96/15118, Ejemplo 39 de esta; 21.4 kg, 89.3 mol) se suspendieron en tolueno (150 kg). A esto fue añadido N-etil-diisopropilamina (13.3 kg, 103 mol). La suspensión marrón fue calentada a 70°C y luego oxiclورو de fósforo (36.0 kg, 228 mol) fue cargado. La mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 5 horas. Más tolueno 84.0 kg fue añadido seguido por 3-cloro-2-fluoroanilina (14.88 kg, 102 mol). La mezcla de reacción fue agitada a 70°C durante 2 horas durante ese tiempo un sólido precipitó. La suspensión fue enfriada a 25°C y mantenida a esta temperatura durante 93 horas. La mezcla de reacción fue filtrada y la torta del filtro lavada con tolueno (2 x 55.5 kg). La torta fue lavada adicionalmente con una mezcla de etanol (24.5 kg) y agua (32.0 kg) dos veces, y luego etanol (50.5 kg) dos veces y el sólido entonces secado bajo vacío para dar el producto del título como un sólido beige (33.4 kg, 78%); <sup>1</sup>H NMR: 2.37 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 7.34 (ddd, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.52 (ddd, 1H), 7.61 (ddd, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.86 (s, 1H); Espectro de masa: 362.4, 364.4.

**Paso 2: 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina**

6-Acetoxi-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina hidrocloreuro del Paso 1 (33.5 kg, 69.6 mol) fue suspendida en metanol (198 kg). A la suspensión agitada a 25°C fue añadido agua (86 kg) e hidróxido de sodio (31.5 kg, 32%). La solución resultante fue agitada a 60°C durante 4.5 horas y luego enfriada a 25°C. Acético ácido (aproximadamente 16.0 kg) fue añadido hasta que un pH de 5.5-6.0 fue alcanzado, punto en el cual el producto precipita de la solución. Después de la adición de más metanol (5.5 kg) la suspensión fue agitada durante 90 minutos. El producto fue filtrado y luego lavado con 25% metanol acuoso (39.0 kg MeOH + 17.0 kg Agua) y luego metanol (55.5 kg). El sólido crudo fue secado bajo vacío a 40°C. El sólido crudo fue formado una pasta con agua (145 kg) y agitado durante 2 horas a 65°C. La pasta fue enfriada a 20°C y filtrada. La torta del filtro fue lavada con metanol (2 x 21.5 kg), y luego secada bajo vacío a 40°C para dar el producto del título como un sólido marrón claro (21.85 kg, 98%); <sup>1</sup>H NMR: 3.95 (s, 3H), 7.19 (s, 1H), 7.23 (dd, 1H), 7.42 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.64 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 9.67 (br.s, 1H); Espectro de masa: 320.4, 322.4.

**Paso 3: 6-[[1-(tert-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi quinazolina**

4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina del Paso 2 (15.591 kg, 48.44 mol), *tert*-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato (preparado como en el Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829; 16.20 kg, 57.99 mol) y carbonato de potasio (7.978 kg, 57.73 mol) fueron disueltos en N-metilpirrolidinona (114.2 kg), y la mezcla fue calentada a 100°C con agitación. El calentamiento fue continuado a 100°C (95°C - 105°C) durante 5 horas. La mezcla fue luego enfriada a 80°C y apagada por la adición de agua (216.6 kg).

El lote fue agitado a 80°C durante otros 60 minutos y luego enfriado a 20°C durante 2 horas, tiempo durante el cual el producto cristalizó. El producto fue aislado por filtración. El producto fue disuelto en metanol caliente (reflujo) (200 L). A esta mezcla fue añadida agua (20 L), lo que indujo la cristalización. La suspensión fue enfriada a 0°C y filtrada. El secado al vacío a 50°C produjo el producto del título, 18.80 kg (77%); <sup>1</sup>H NMR: 1.40 (s, 9H), 1.60-1.65 (m, 2H), 1.95-2.00 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.65-3.70 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.68 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.27 (dd, 1H), 7.47 (ddd, 1H), 7.51 (dd, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 9.53 (s, 1H); Espectro de masa: 503.5, 505.5.

**Paso 4: 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloreuro**

6-[[1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina del Paso 3 (18.80 kg, 37.38 mol) fue suspendida en isopropanol (139.8 kg), y calentada a 40°C con agitación. Ácido clorhídrico (15.40 kg, ~156.3 mol) fue cargado en el recipiente durante 50 minutos, permitiendo que una exoterma de aproximadamente 9°C ocurra. Durante la carga del ácido, la suspensión se disolvió para dar una solución clara. La solución fue calentada lentamente a reflujo durante aproximadamente 90 minutos, y luego mantenida a reflujo durante otras 3 horas. El producto cristalizó durante este período de reflujo. La suspensión espesa fue enfriada a 0°C y filtrada. La torta del filtro fue lavada dos veces con isopropanol frío (0°C) (2 x 20.6 kg). El producto fue secado bajo vacío a 50°C para dar el producto del título, 13.60 kg (73%); <sup>1</sup>H NMR: 1.53-1.64 (m, 2H), 2.00-2.05 (m, 2H), 2.64-2.72 (m, 2H), 3.00-3.07 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 4.60 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.26 (ddd, 1H), 7.47 (dd, 1H), 7.50 (dd, 1H), 7.82 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 9.56 (s, 1H); Espectro de masa: 403.2, 405.2.

**Ejemplo B Preparación de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina (Compuesto I)**

2-Cloro-N-metilacetamida (24.22 g, 223.1 mmol) y 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloreuro (86.00 g, 160.9 mmol), fueron formados una pasta en acetonitrilo (537 ml). A la suspensión agitada, a temperatura ambiente, fue añadida trietilamina (101 ml, 723.9 mmol). La reacción fue calentada a 75°C mantenida durante 5 horas. La solución fue enfriada a 70°C y etanol (268 ml) añadido. La reacción fue enfriada a 45°C y agua (9.6 ml) añadida. El Compuesto (I) (0.42 g) fue añadido para establecer la cristalización y luego la pasta enfriada a 20°C durante 2 horas. Después de la agitación durante otras 12 horas el producto fue aislado por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con acetonitrilo (102 ml): etanol (51 ml): agua (1.8 ml) y luego con agua (153 ml). El producto fue secado *al vacío* a 60°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (45.9g, 60%); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.76 - 1.87 (m, 2 H) 2.01 - 2.11 (m, 2 H) 2.35 - 2.44 (m, 2 H) 2.64 (d, J=4.74 Hz, 3 H)

2.72 – 2.80 (m, 2 H) 2.95 (s, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.51 – 4.63 (m, 1 H) 7.23 (s, 1 H) 7.29 (td,  $J=8.08$ , 1.29 Hz, 1 H) 7.46 – 7.58 (m, 2 H) 7.75 (q,  $J=4.60$  Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 8.38 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H) Espectro de masa:  $MH^+$  474.

4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro usado como el material de partida fue preparado como sigue:

5 **Paso 1: 6-[[1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi quinazolina**

10 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-6-hidroxi-7-metoxiquinazolina (preparado como es descrito en el Paso 2 de Ejemplo A; 60.00 g, 0.1828 mol), *tert*-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato (88.04 g, 0.3107 mol) y carbonato de potasio (30.31 g, 0.2193 mol) fueron suspendidos en etanol (584 ml) y agua (58 ml), y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación. El calentamiento fue continuado a reflujo durante 16.5 horas. La mezcla fue luego enfriada a 70°C y agua (234 ml) fue añadida durante 60 minutos.

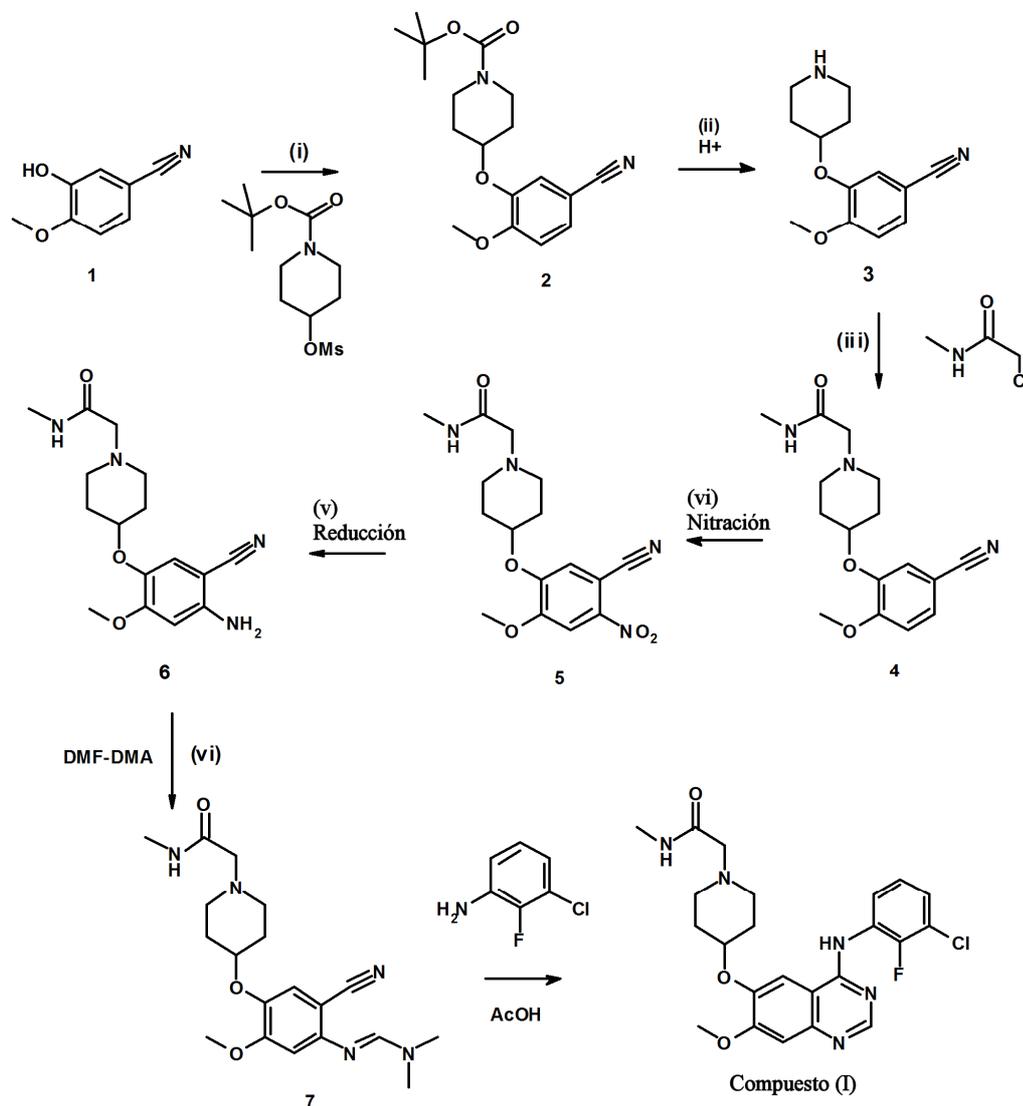
15 El lote fue agitado a 65°C durante otras 2 horas para establecer la cristalización. La pasta fue enfriada a 20°C durante 6 horas. El producto fue aislado por filtración. La torta del filtro fue formada una pasta con etanol acuoso (etanol 117 ml, agua 58 ml) y luego del desplazamiento lavada con etanol acuoso (etanol 117 ml, agua 58 ml). La torta del filtro fue entonces formada una pasta con agua (175 ml) y luego del desplazamiento lavada con agua (175 ml). El producto fue  
 15 secado *al vacío* a 40°C para dar el compuesto del título (81.5 g, 84%);  $^1H$  NMR (500 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.42 (s, 9 H) 1.60 – 1.70 (m, 2 H) 1.96 – 2.04 (m, 2 H) 3.23 – 3.30 (m, 2 H) 3.65 – 3.75 (m, 2 H) 3.95 (s, 3 H) 4.68 – 4.75 (m, 1 H) 7.24 (s, 1 H) 7.29 (t,  $J=8.06$  Hz, 1 H) 7.49 (t,  $J=7.50$  Hz, 1 H) 7.54 (t,  $J=7.19$  Hz, 1 H) 7.88 (s, 1 H) 8.39 (s, 1 H) 9.57 (s, 1 H); Espectro de masa: 503.5, 505.5.

**Paso 2: 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[(piperidin-4-il)oxi]quinazolina dihidrocloruro**

20 6-[[1-(*tert*-Butoxicarbonil)piperidin-4-il]oxi]-4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxiquinazolina (10.00 g, 0.1879 mol) fue suspendida en alcoholes metilados industriales (95 ml), y calentada a 35°C con agitación. Ácido clorhídrico (6.59 ml, aproximadamente 0.7891 mol) fue cargado en el recipiente permitiendo que una exoterma de aproximadamente 5.5°C ocurra. Durante la carga del ácido, la suspensión disuelta para dar una solución clara. La solución fue calentada  
 25 lentamente a 70°C durante aproximadamente 90 minutos, y luego mantenida a 70°C durante 1 hora más. La reacción es entonces enfriada a 0°C durante 4 horas, tiempo durante el cual el producto cristaliza. El producto fue aislado por filtración y luego la torta del filtro fue lavada dos veces con alcoholes metilados industriales (2 x 14 ml). El producto fue  
 30 secado *al vacío* a 50°C para dar el producto del título (9.04 g, 88%);  $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.91 – 2.01 (m, 2 H) 2.27 – 2.35 (m, 2 H) 3.15 – 3.26 (m, 2 H) 3.26 – 3.35 (m, 2 H) 4.02 (s, 3 H) 5.07 – 5.15 (m, 1 H) 7.35 (td,  $J=8.08$ , 1.29 Hz, 1 H) 7.46 (s, 1 H) 7.52 (ddd,  $J=8.03$ , 5.23 Hz, 1 H) 7.63 (ddd,  $J=8.22$ , 6.76, 1.62 Hz, 1 H) 8.83 (s, 1 H) 8.91 (s, 1 H) 9.02 – 9.13 (m, 1 H) 9.20 – 9.31 (m, 1 H) 12.51 (br. s., 1 H); Espectro de masa: 403.2, 405.2.

**Ejemplo C Preparación de 4-(3-Cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(*N*-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina (Compuesto (I))**

El Compuesto (I) fue preparado de acuerdo con el esquema mostrado a continuación:



2-[4-(5-ciano-4-[[dimetilamino]metileno]amino)-2-metoxifenoxi]piperidin-1-il]-N-metilacetamida (7, 7.00g, 17.71mmoles), fue suspendida en metoxibenceno (35.8g). Acético ácido (16.6g) fue cargado y a la solución resultante fue añadida 3-cloro-2-fluoroanilina (2.71g, 18.07mmoles). La mezcla de reacción fue calentada a 90°C durante 20 horas y luego enfriada a 20°C. Agua (37.04g) fue cargado a la mezcla de reacción, y la capa orgánica desechada. A la mezcla acuosa resultante fue cargado isopropanol (39.00g), seguido por amoníaco acuoso (20.79g, 25%). La mezcla de reacción fue calentada a 30°C y sembrada con el Compuesto (I), que indujo la cristalización. La reacción fue luego enfriada a 0°C y el producto aislado por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con una mezcla de agua (7.28g) e isopropanol (4.68g), y luego secada para proporcionar el Compuesto (I) (5.65g, 55% rendimiento); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.79 (m, 2 H) 2.04 (m, 2 H) 2.38 (m, 2 H) 2.62 (d, J=4.5 Hz, 3 H) 2.74 (m, 2 H) 2.94 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.56 (tt, J=8.1, 3.8 Hz, 1 H) 7.21 (s, 1 H) 7.28 (m, 1 H) 7.50 (m, 2 H) 7.73 (q, J=4.5 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 8.36 (s, 1 H) 9.56 (br.s, 1 H); Espectro de masa: m/z (M + H)<sup>+</sup> 474.2, 476.2.

2-[4-(5-ciano-4-[[dimetilamino]metileno]amino)-2-metoxifenoxi]piperidin-1-il]-N-metilacetamida (7), usada como el material de partida fue preparada como sigue:

### Paso 1. Preparación de tert-butil 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato (2)

3-hidroxi-4-metoxibenzonitrilo (1, 6.00g, 39.62mmole), tert-butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato (16.6g, 59.44mmoles) (Chemical & Pharmaceutical Bulletin 2001, 49(7), 822-829); y carbonato de potasio (6.71g, 47.55mmoles) fueron suspendidos en isopropanol (78.98g) y la mezcla fue calentada a reflujo con agitación. tert-Butil (4-metanosulfoniloxi)piperidina-1-carboxilato (2.08g, 7.43mmoles) adicional fue añadido para forzar la reacción al completamiento. La mezcla fue entonces enfriada y apagada por la adición de agua (100.47g). La siembra con tert-butil 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato (2) seguido del enfriamiento a 0°C resultó en un producto

cristalino, que fue aislado por filtración. La torta del filtro fue lavada con una mezcla de agua (8.86g) e isopropanol (6.97g), seguido por agua (23.64g) y luego secada para dar el compuesto del título (10.75g, 80% rendimiento);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.39 (s, 9 H) 1.48 (m, 2 H) 1.88 (m, 2 H) 3.13 (m, 2 H) 3.67 (m, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.56 (tt,  $J=8.1, 3.8$  Hz, 1 H) 7.13 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H) 7.42 (dd,  $J=8.4, 1.9$  Hz, 1 H) 7.51 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H); Espectro de masa:  $m/z$  (M + H) $^+$  333.1.

### **Paso 2. Preparación de 4-metoxi-3-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo (3)**

Tert-butil 4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidina-1-carboxilato (**2**, 39.31g, 118.26mmoles) fue suspendido en etanol (155.53g) y calentado a 40°C. A esta pasta fue lentamente añadido HCl (46.61g, 573.04mmoles). La mezcla fue calentada a 60°C y mantenida durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C y la semilla fue cargada iniciando la cristalización. El sólido resultante fue aislado por filtración a 0°C, lavado dos veces con etanol (62.21g) y luego secado para dar el compuesto del título como la sal de hidrocloreto (29.84g, 77% rendimiento);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.84 (m, 2 H) 2.09 (m, 2 H) 3.02 (ddd,  $J=12.7, 8.9, 3.4$  Hz, 2 H) 3.20 (m, 2 H) 3.84 (s, 3 H) 4.63 (tt,  $J=7.7, 3.6$  Hz, 1 H) 7.15 (d,  $J=8.5$  Hz, 1 H) 7.45 (dd,  $J=8.5, 1.9$  Hz, 1 H) 7.56 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H) 9.16 (br. s, 2 H); Espectro de masa:  $m/z$  (M + H) $^+$  233.2.

### **Paso 3. Preparación de 2-[4-(5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (4)**

La sal de 4-metoxi-3-(piperidin-4-iloxi)benzonitrilo hidrocloreto (**3**, 28.36g, 95.82mmoles), 2-cloro-N-metilacetamida (12.37g, 114.98mmoles) y carbonato de potasio (33.11g, 239.55mmoles) fueron suspendidos en acetonitrilo (161.36g). La mezcla de reacción fue calentada a reflujo durante 3 horas. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C y agua (386.26g) fue cargada. La reacción fue calentada a 75°C y el volumen reducido por destilación. Con el enfriamiento ocurrió la cristalización. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado dos veces con agua (77.25g y 128.75g) y luego secado para dar el compuesto del título (27.95g, 94% rendimiento);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.68 (m, 2 H) 1.91 (m, 2 H) 2.29 (m, 2 H) 2.61 (d,  $J=4.7$  Hz, 3 H) 2.67 (m, 2 H) 2.88 (s, 2 H) 3.83 (s, 3 H) 4.41 (tt,  $J=8.3, 4.0$  Hz, 1 H) 7.11 (d,  $J=8.4$  Hz, 1 H) 7.40 (dd,  $J=8.4, 1.9$  Hz, 1 H) 7.47 (d,  $J=1.9$  Hz, 1 H) 7.68 (q,  $J=4.7$  Hz, 1 H); Espectro de masa:  $m/z$  (M + H) $^+$  304.2.

### **Paso 4. Preparación de 2-[4-(5-ciano-2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (5)**

2-[4-(5-Ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**4**, 8.78g, 26.11mmoles) fue suspendida en acético ácido (22.82g, 364.87mmoles) y la mezcla de reacción resultante enfriada a 5°C. A esto fue añadido ácido sulfúrico (23.64g, 234.95mmoles) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 30°C. A la solución resultante fue añadido ácido nítrico (2.40g, 26.63mmoles). La mezcla de reacción fue entonces calentada a 35°C y mantenida durante 3 horas. Ácido nítrico adicional (117 mg, 1.31 mmoles) y ácido sulfúrico (1.31g 13.1 mmoles) fueron cargados y la mezcla de reacción fue calentada a 35°C durante 30 minutos. La solución fue enfriada a 20°C y apagada con amoníaco acuoso (92.45g 1.36 moles), resultando en un aumento de la temperatura a 50°C. A la pasta resultante fue añadido, propionitrilo (61.58g 1.12 moles) y agua (19g). La mezcla de reacción fue calentada a 80°C resultando en una solución clara, la cual después de asentarse dio dos capas. La capa del fondo fue eliminada. La mezcla de reacción fue enfriada a 20°C resultando en una pasta espesa. El sólido fue aislado por filtración, lavado con propionitrilo (6.16g 112.0 mmoles) y secado para proporcionar el compuesto del título (7.44g, 82% rendimiento);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.72 (m, 2 H) 1.97 (m, 2 H) 2.35 (m, 2 H) 2.61 (d,  $J=4.7$  Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.90 (s, 2 H) 3.96 (s, 3 H) 4.73 (tt,  $J=8.4, 4.0$  Hz, 1 H) 7.71 (q,  $J=4.7$  Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.86 (s, 1 H). Espectro de masa:  $m/z$  (M + H) $^+$  349.2

### **Paso 5. Preparación de 2-[4-(4-amino-5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (6)**

2-[4-(5-Ciano-2-metoxi-4-nitrofenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**5**, 7.42g, 19.38mmoles) fue suspendida en agua (44.52g) y metanol (5.35g). A esto fue añadido ditionita de sodio (11.91g, 58.15mmoles) y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 60°C. A la mezcla de reacción fue añadido ácido clorhídrico (46.98g, 463.89mmoles), resultando en una solución, la cual fue mantenida a 60°C durante 3 horas. La mezcla de reacción entonces se dejó enfriar a 20°C. Hidróxido de sodio acuoso (15.51g 182.2 mmoles) fue cargado seguido por 2-metiltetrahidrofurano (58.0g). La mezcla de reacción fue calentada a 60°C, la cual después de asentarse dio dos capas y la capa acuosa inferior fue desechada. El volumen de la mezcla de reacción fue reducido por destilación al vacío y metil tert-butil éter (18.54g) fue añadido para dar una pasta que fue enfriada a 10°C y luego el sólido fue recogido por filtración. El sólido fue lavado con 2-metiltetrahidrofurano (5.8g) y secado para dar el compuesto del título (5.4g, 78% rendimiento);  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 1.62 (m, 2 H) 1.82 (m, 2 H) 2.20 (m, 2 H) 2.60 (d,  $J=4.7$  Hz, 3 H) 2.65 (m, 2 H) 2.86 (s, 2 H) 3.72 (s, 3 H) 4.00 (tt,  $J=8.3, 4.0$  Hz, 1 H) 5.66 (br. s, 2 H) 6.39 (s, 1 H) 6.94 (s, 1 H) 7.65 (q,  $J=4.7$  Hz, 1 H)

Espectro de masa:  $m/z$  (M + H) $^+$  319.2

### **Paso 6. Preparación de 2-[4-(5-ciano-4-[(dimetilamino)metileno]amino)-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (7)**

2-[4-(4-Amino-5-ciano-2-metoxifenoxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (**6**, 18.21g, 52.05mmoles) fue suspendida en 2-metiltetrahidrofurano (99.62g). A esto fue añadido acético ácido (162.79mg), y N,N-dimetilformamida dimetil acetal

(DMF-DMA) (8.63g, 70.27mmoles) y la mezcla de reacción resultante fue calentada a 76°C durante 16 horas. N,N-dimetilformamida dimetil acetal adicional (639.41mg, 5.20mmoles) fue añadido a la mezcla de reacción para asegurar la reacción completada. La mezcla de reacción fue enfriada a 30°C tiempo durante el cual ocurrió la cristalización. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado con 2-metil tetrahydrofurano (14.23g) y secado para proporcionar el compuesto del título (19.53g, 97% rendimiento); <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ ppm 1.65 (m, 2 H) 1.86 (m, 2 H) 2.24 (m, 2 H) 2.60 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.66 (m, 2 H) 2.87 (s, 2 H) 2.95 (s, 3 H) 3.04 (s, 3 H) 3.81 (s, 3 H) 4.19 (tt, J=8.2, 3.8 Hz, 1 H) 6.72 (s, 1 H) 7.15 (s, 1 H) 7.67 (q, J=4.7 Hz, 1 H) 7.90 (s, 1 H); Espectro de masa: m/z (M + H)<sup>+</sup> 374.2.

### **Actividad Biológica**

La actividad del Compuesto (I) fue evaluada para probar su capacidad para:

- a) inhibir la activación (fosforilación) de EGFR, ErbB2 y ErbB3 en las células estimuladas por ligandos; y
- b) inhibir la proliferación basal y estimulada por ligandos de células MCF-7.

### **a) Compuesto (I) en Ensayos Conducidos por Ligandos**

#### **Métodos:**

Las células KB y células MCF-7 fueron obtenidas de la American Type Culture Collection (ATCC) y rutinariamente cultivadas en RPMI 1640 (libre de Fenol rojo) + 10% Suero Fetal de Ternero + 2mM L-Glutamina.

#### **Tratamiento y Lisis de Células:**

Las células KB fueron sembradas a 5000células/pocillos y las células MCF-7 a 4000células/pocillos en placas de 96 pocillos en medio RPMI 1640 conteniendo 10% FBS. Las células fueron incubadas durante 72 horas antes de reemplazar el medio con medio RPMI 1640 libre de suero durante 24 horas. Las células fueron luego tratadas con el Compuesto (I) durante 90 minutos a concentraciones que oscilan de 0–10µM. Inmediatamente antes de la lisis celular, las células MCF-7 y KB fueron incubadas durante 5 minutos con el ligando (heregulina (“HRG”) para las células MCF-7 y factor de crecimiento epidérmico (“EGF”) para las Células KB) a concentraciones requeridas para aumentar la fosforilación del receptor a 90% de (ED<sub>90</sub>) máx. para permitir la comparación entre los ensayos.

#### **Medición de p-EGFR, p-ErbB2 y p-ErbB3:**

El estado p-EGFR de las células KB fue medido usando el kit ELISA Duoset fosfo-EGFR Humano (R&D systems, EGFR #DYC1854, pEGFR #DYC1095 total). Los contenidos de p-ErbB2 y p-ErbB3 de las células MCF-7 fueron medidos usando el Kit ELISA Duoset fosfo-EGFR Humano (R&D systems, DYC1768) y Kit ELISA Duoset fosfo-ErbB3 Humano (R&D systems, DYC1769) respectivamente. Los kits midieron la fosforilación de la tirosina en la célula completa de EGFR, ErbB2 o ErbB3. Los ensayos fueron realizados de acuerdo con las instrucciones de los fabricantes, con 50µl lisado añadido por pocillo.

### **Resultados:**

Los resultados son resumidos en la Tabla 3

**Tabla 3 Actividad del Compuesto (I) contra p-EGFR (en Células KB) y p-ErbB2 y p-ErbB3 (en células MCF-7)**

Compuesto	p-EGFR Geo Medio IC <sub>50</sub> (95% CIR*)	p-ErbB2 Geo Medio IC <sub>50</sub> (95% CIR)	p-ErbB3 Geo Medio IC <sub>50</sub> (95% CIR)
Compuesto (I)	0.004 (1.377)	0.003 (1.817)	0.004 (1.89)
* Relación del Intervalo de Confidencia			

La Tabla 3 muestra que el Compuesto (I) es un potente inhibidor de fosfo-EGFR, fosfo-ErbB2 y fosfo-ErbB3 en estas células.

### **b) Compuesto (I) en el ensayo de proliferación de células MCF-7 basal o estimulada por HRG**

#### **Métodos:**

Las células MCF-7 fueron cultivadas rutinariamente en DMEM (libre de Fenol rojo) + 10% Suero Fetal de Bovino + 2mM L-Glutamina.

Las células fueron sembradas a 4000 células por pocillo en placas de 96 pocillos en medio DMEM con 1% FBS tratado con carbón vegetal/dextrano y 2mM glutamina y se dejaron reposar durante 4 horas antes del tratamiento con el

Compuesto (I) a concentraciones que oscilaban entre 0-3 $\mu$ M y 0-10 $\mu$ g/ml respectivamente. Dos horas después del tratamiento, las células fueron incubadas con 10ng/ml HRG, una concentración requerida para aumentar la proliferación de las células MCF-7 hasta un 90% de (ED<sub>90</sub>) máx. Los pocillos basales no fueron estimulados con ligando. Después de la incubación durante 4 días, la viabilidad celular se evaluó usando un ensayo 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-5-(3-carboximetoxifenil)-2-(4-sulfofenil)-2H-tetrazolio (MTS).

5

Antes de la determinación de IC<sub>50</sub> de las células tratadas con el compuesto estimuladas con HRG, el crecimiento basal medio a 96 horas fue sustraído de cada una de las lecturas de manera que la proliferación conducida a través de la señalización-HRG fue evaluada. Los valores IC<sub>50</sub> basales son expresados como GI<sub>50</sub>, es decir, el número de células en la placa el día 0 (lectura de línea base) fue sustraído de la lectura 96 horas más tarde.

## 10 **Resultados:**

Los resultados son resumidos en las Tablas 4 y 5.

**Tabla 4** Valor IC<sub>50</sub> de la proliferación estimulada por HRG

Compuesto	Geo Medio IC <sub>50</sub>	95% CIR
Compuesto (I)	0.061 $\mu$ M	2.421

**Tabla 5** Valores GI<sub>50</sub> de la proliferación basal

Compuesto	Geo Medio GI <sub>50</sub>	95% CIR
Compuesto (I)	1.094 $\mu$ M	4.423

En las células KB, la estimulación con EGF, el cual se une específicamente al EGFR, provoca la fosforilación y, por lo tanto, la activación de este receptor. De manera similar, en las células MCF-7, HRG, que se une específicamente a ErbB3, provoca que forme heterodímeros con ErbB2 y ambos receptores se fosforilan y activan. La Tabla 4 muestra que el Compuesto (I) es un potente inhibidor de la proliferación de MCF-7 estimulada por HRG. Se cree que estos efectos sobre la proliferación son debidos a las actividades de estos compuestos sobre los heterodímeros ErbB2/ErbB3, siendo el Compuesto (I) un inhibidor mucho más potente de este heterodímero.

15

Los ensayos de MCF-7 basales representan una situación donde no hay estimulación o activación aumentada de la heterodimerización de erbB2/erbB3. La Tabla 5 muestra que incluso en tales condiciones el Compuesto (I) inhibe MCF-7.

20

### Ejemplo 1

**Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A**

25

Una solución de ácido fumárico (2.7 g, 23.22mmol) en metanol (95 ml) fue añadida a una mezcla de 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (5.62g a 89% p/p, 10.55 mmol) en isopropanol (100 ml) manteniendo la temperatura >65°C. La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora antes de la clarificación. La mezcla de reacción fue enfriada a 30°C durante 90 minutos y mantenida durante 30 minutos para establecer la cristalización. La reacción fue enfriada a 0°C durante 2 horas y mantenida durante 1 hora antes del aislamiento por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con isopropanol frío (2 x 10 ml) y secada *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (5.84 g, 78%); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

30

### 35 Ejemplo 2

**Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A**

Una solución de ácido fumárico (1.4 kg, 12.1mol) en metanol (26.6 kg) fue añadida a una mezcla de 2-[4-({4-[(3-cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (2.93 kg, 84.8% p/p, 5.24mol) en isopropanol (39 kg) manteniendo la temperatura >65°C. Un lavado en línea de metanol (3.6 kg) fue cargado. La mezcla fue calentada a reflujo durante una hora antes de la clarificación, seguido por un lavado en línea de metanol (7 kg). La mezcla de reacción fue destilada a presión atmosférica para eliminar 47 kg de destilados. Isopropanol (15.8 kg) fue añadido y la mezcla de reacción destilada para eliminar 15.6 kg de destilados. La cristalización ocurrió durante la destilación. Isopropanol (21 kg) fue añadido y la reacción enfriada a 0°C durante 8 horas y mantenida durante 1 hora antes del aislamiento por filtración. La torta del filtro fue lavada con 50:50 isopropanol frío:MeOH (4kg) seguido por isopropanol frío(4kg) y secada *al vacío* a 50°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (3.64 kg, 98%); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s,

40

45

3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

### Ejemplo 3

5 **Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A**

2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (60.19 g a 88% p/p, 111.8 mmol) fue disuelto en acetato de etilo (1550 ml). La solución fue clarificada por filtración y el filtro lavado con acetato de etilo (53 ml). La solución fue enfriada a 40°C. Una solución clarificada de ácido fumárico (26.60 g, 257.0mmol) en isopropanol (408 ml) fue entonces añadida durante 1 hora. El filtro usado para clarificar la solución de ácido fumárico fue entonces lavado con isopropanol (37 ml). Después de mantenerla durante 1 hora a 40°C la reacción fue enfriada a 20°C durante 1 hora. La mezcla de reacción fue mantenida durante 13.5 horas antes de aislar el producto por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con acetato de etilo (82 ml) : isopropanol (24 ml) y luego secada *al vacío* a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72.32 g, 90%); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

### Ejemplo 4

**Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A**

20 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (2.75 g a 100% p/p asumido, 5.80 mmol) fue disuelta en acetato de etilo (94 ml) e isopropanol (14 ml). La solución fue destilada de manera que 25.2 ml de destilados fueron recogidos. La solución fue enfriada a 40°C. Una solución de ácido fumárico clarificada (1.38 g, 11.90 mmol) en isopropanol (21 ml) fue entonces añadida durante 1 hora. La semilla de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) fue añadida (3.7 mg, 5.3 μmol). El filtro usado para clarificar la solución de ácido fumárico fue entonces lavado con isopropanol (2 ml). Después de mantenerla durante 1 hora a 40°C la reacción fue enfriada a 20°C durante 2 horas. La mezcla de reacción fue mantenida durante 15 horas antes de aislar el producto por filtración. La torta del filtro fue lavada dos veces con acetato de etilo (4.3 ml): isopropanol (1.2 ml) y luego secada *al vacío* a 40°C para dar el compuesto del título como un sólido blanco (72.32 g, 90%); Espectro <sup>1</sup>H NMR: (DMSO) 1.85 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.50 (m, 1H), 2.66 (d, 3H), 2.83 (m, 1H), 3.05 (s, 2H), 3.96 (s, 3H), 4.58 (m, 1H), 6.64 (s, 4H), 7.23 (s, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.46 (ddd, 1H), 7.55 (m, 1H), 7.70 (amplio q, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.38 (s, 1H).

### Ejemplo 5

**Preparación de la Forma A del difumarato del Compuesto (I): 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida di-[(2E)-but-2-enedioato] Forma A**

35 2-[4-({4-[(3-Cloro-2-fluorofenil)amino]-7-metoxiquinazolin-6-il}oxi)piperidin-1-il]-N-metilacetamida (Compuesto (I)) (1g, 1.86mmoles) y ácido fumárico (0.44g, 3.81mmoles) fueron suspendidos en agua (4.4g) y calentados a 85°C. La mezcla de reacción fue enfriada a 60°C a 1°C/minuto y la semilla de la Forma A del Compuesto (I) fue añadida cuando la temperatura fue 77°C. El sólido resultante fue aislado por filtración, lavado dos veces con acetona (0.70g por lavado) y secado en un horno de vacío a 40°C para proporcionar el compuesto del título (0.89g, 68% rendimiento), 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 1.84 (m, 2 H) 2.08 (m, 2 H) 2.55 (m, 2 H) 2.63 (d, J=4.7 Hz, 3 H) 2.86 (m, 2 H) 3.12 (s, 2 H) 3.93 (s, 3 H) 4.59 (tt, J=7.8, 3.7 Hz, 1 H) 6.62 (s, 4 H) 7.21 (s, 1 H) 7.27 (td, J=8.1, 1.3 Hz, 1 H) 7.49 (m, 2 H) 7.86 (m, 2 H) 8.36 (s, 1 H) 9.63 (br. s., 1 H).

### Propiedades de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

La Forma A del difumarato del Compuesto (I) es un polvo de flujo libre. La difracción de rayos X en polvo del difumarato del Compuesto (I) (Figura 4) indica que el material es cristalino. Los picos más prominentes del patrón de XRPD de la Forma A son descritos aquí anteriormente y enumerados en la Tabla 1. La calorimetría diferencial de barrido muestra una endoterma de fusión simple con un inicio a 210.4°C (Figura 5). Pérdidas de peso no apreciables fueron observadas por análisis termogravimétrico (Figura 6). La Sorción Dinámica de Vapor demuestra que el compuesto no es higroscópico absorbiendo <0.5% humedad hasta 95% humedad relativa sin evidencia de histéresis (Figura 7).

### Comparación de la solubilidad del Compuesto (I) acuoso y la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

La solubilidad (48 horas, 25°C) del Compuesto (I) en un rango de buffer acuoso es detallada en la Tabla 4. El Compuesto (I) exhibe un pH dependiente de la solubilidad en buffer acuoso con alta solubilidad a bajo pH (27.2mg/ml, pH 2.7) y baja solubilidad a alto pH (1μg/ml, pH 7.9). Aumentos significativos en la solubilidad del Compuesto (I) ocurren a pH 6 y por debajo. Por lo tanto, a valores bajos de pH la tasa de disolución del Compuesto (I) sería anticipado que es rápida mientras que a pH por encima de 6 la tasa de disolución sería anticipado que es lenta.

La solubilidad (48 horas, 25°C) del Compuesto (I) en agua es 1 µg/ml (pH 7.0). En comparación, la solubilidad de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) en agua (48 horas) es 22.5 mg/ml (pH 3.5). Las tasas de disolución intrínsecas de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) y el Compuesto (I) fueron también medidas en un rango de buffer acuoso. La Forma A del difumarato del Compuesto (I) tiene una tasa de disolución intrínseca significativamente mayor en buffer de fosfato pH 6.5 como es mostrado en la Tabla 6.

Tabla 6

Tasa de disolución Intrínseca del Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I) en buffer acuoso a 37°C

Compuesto	Tasa de disolución Intrínseca (mgmin <sup>-1</sup> cm <sup>-2</sup> ) <sup>1</sup>	
	pH 6.5	SGF
Compuesto (I)	0.01	19.2
difumarato del Compuesto (I) Forma A	2.51	15.9

<sup>1</sup>Medido usando sonda de fibra óptica, λ =335nm, tamaño del disco 4mm, temp 37°C

10 SGF = Fluido Gástrico Simulado

#### **Estudios Farmacocinéticos en Perros para Comparar con el Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I)**

15 Ambos compuestos fueron dosificados para perros como tabletas de compresión directa conteniendo 100 mg de la base libre del Compuesto (I), o el equivalente del mismo para las tabletas que contienen la sal de difumarato) con la siguiente composición:

25%p/p Compuesto (I) (o equivalente del mismo de la sal de difumarato);

10%p/p celulosa microcristalina (Avicel 102);

4%p/p croscarmelosa de sodio (AcDiSol);

1%p/p lauril sulfato de sodio;

20 Lactosa para 99%p/p

Estearato de magnesio para 100%p/p.

Por tableta esto equivale a:

151mg Compuesto (I);

60.4mg Avicel;

25 24.16mg AcDiSol;

6.04mg lauril sulfato de sodio;

356.36mg Lactosa; y

6.04mg Estearato de magnesio.

El peso total de la tableta fue 604mg.

30 La ejecución de las formas de dosificación sólidas fue evaluada *in vitro* antes de comenzar el estudio con perros *in-vivo*. La disolución de las formas de dosificación sólidas en el medio pH 4.5 (próximo a las condiciones de inmersión), a 100mg (equivalentes de base libre) carga del Compuesto (I), mostró >90% liberación después de 45minutos (Tabla 7) indicando la conveniencia de estas formas de dosificación para su uso en el estudio PK en perros.

35 **Tabla 7 %Disolución del Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I) en buffer de citrato pH 4.5.**

Compuesto	%Disolución a 45minutos
Compuesto (I)	93.6
Forma A del difumarato del Compuesto (I)	100.3

La ejecución de las composiciones en tabletas administradas oralmente a los perros fue comparada con una inyección intravenosa de una dosis del Compuesto (I) de 20mg que comprende 4mg.mL<sup>-1</sup> disueltos y llevada al volumen con 25% p/v hidroxipropil-beta-ciclodextrina (HP-beta-CD) en agua para inyección pH ajustado a 4 usando HCl 1M.

Los resultados del estudio con perros son mostrados en la Tabla 8.

5

**Tabla 8 Resumen de los Parámetros Farmacocinéticos para el Compuesto (I) y la Forma A del difumarato del Compuesto (I) administrado oralmente y el Compuesto (I) administrado intravenosamente en Perros Beagle Machos (n=4, media ± SE)**

Parámetro	Estudio 0383KD – formulación Compuesto (I)/Ruta (Dosis)		
	IV (20mg)	Forma libre <sup>1</sup> (100mg)	Difumarato Forma A <sup>1</sup> (equivalente a 100mg forma libre)
C <sub>máx</sub> (μmol/L)	9.0 ± 1.1	14.0 ± 1.7	32.6 ± 3.6
T <sub>máx</sub> (h)	0.2 ± 0.0	1.6 ± 0.8	1.1 ± 0.3
Vida media (h)	5.3 ± 0.2	8.2 ± 0.6	16.9 ± 4.0
AUC <sub>(0-48)</sub> (μmol.h/L)	33.4 ± 7.7	103.9 ± 25.3	190.3 ± 46.9
Cl (ml/min/kg)	1.9 ± 0.5	–	–
Hbf (ml/min)	39	–	–
Vss (L/kg)	0.6 ± 0.1	–	–
Biodisponibilidad <sub>(0-48h)</sub> (%)	–	63.5 ± 7.0	112.5 ± 8.1

<sup>1</sup> dosificado como tableta comprimida directa;

C<sub>máx</sub> = Concentración pico en plasma

T<sub>máx</sub> = tiempo para la máxima concentración en plasma.

AUC = Área bajo la curva

10 Cl = Aclaramiento

Hbf = Flujo de sangre hepática

Vss= Volumen de distribución en estado de reposo

15 La Tabla 8 muestra que la biodisponibilidad y la concentración pico en plasma (C<sub>máx</sub>) de la Forma A del difumarato del Compuesto (I) son significativamente mejores que aquellas obtenidas para el Compuesto (I) (113 % comparado con 64 % biodisponibilidad) como se determinó en una prueba t pareada (n=4) a un nivel de confianza de 95 %.

#### Ejemplos 6 a 21 Formas B a Q del difumarato del Compuesto (I) cristalino

##### Análisis XRPD

20 Los patrones XRPD fueron recogidos usando un difractómetro Bruker D-8 Discover y Sistema Detector General de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Un micro-rayo incidente de radiación Cu Kα fue producido usando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador con agujero para pasador doble 0.5 mm. Antes del análisis, un estándar de silicón (NIST SRM 640c) fue analizado para verificar la posición del pico Si 111. La muestra fue empacada entre películas delgadas de 3 μm para formar un espécimen en forma de disco, portátil. El espécimen preparado se cargó en un soporte asegurado para una etapa de traslación. Una cámara de video y láser fueron usados para posicionar el área de interés para interceptar el rayo incidente en geometría de transmisión. El rayo incidente fue barrido y rastreado para optimizar las estadísticas de orientación. Un pararrayos fue usado para minimizar la dispersión de aire del rayo incidente. Los patrones de difracción fueron recogidos usando un detector de área Hi-Star localizado a 15 cm de la muestra y procesado usando GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción fue integrada usando un tamaño de Paso de 0.04° 2θ. Los patrones integrados exhiben una intensidad de difracción como una función de 2θ.

##### XRPD–temperatura variable

30 Los Patrones XRPD–temperatura variable (VT–XRPD) fueron recogidos usando un difractómetro de rayos X en polvo Shimadzu XRD–6000 equipado con una etapa de alta temperatura Anton Paar HTK 1200. Antes del análisis, un estándar de silicón (NIST SRM 640c) fue analizado para verificar la posición del pico Si 111, y estándares de vainillina y sulfapiridina fueron analizados para verificar la temperatura de la etapa. La muestra fue empacada en un soporte de cerámica y analizada de 2.5 a 40° 2θ a 3 °/minuto (0.4 seg/0.02° Paso).

XRPD – análisis microplaca

Los patrones XRPD fueron recogidos con un difractor Bruker D-8 Discover y Sistema de Detección de la Difracción de Área General de Bruker (GADDS, v. 4.1.20). Un rayo incidente de radiación Cu K $\alpha$  fue producido usando un tubo de foco fino (40 kV, 40 mA), un espejo Göbel, y un colimador con agujero para pasador doble 0.5 mm. Las muestras fueron posicionadas para análisis asegurando la placa de pocillos para una etapa de traslación y moviendo cada muestra para interceptar el rayo incidente. Las muestras fueron analizadas usando una geometría de transmisión. El rayo incidente fue barrido y rastreado sobre la muestra durante el análisis para optimizar las estadísticas de orientación. Un pararrayos fue usado para minimizar la dispersión de aire del rayo incidente a ángulos bajos. Los patrones de difracción fueron recogidos usando un detector de área Hi-Star localizado a 15 cm de la muestra y procesado usando GADDS. La intensidad en la imagen GADDS del patrón de difracción fue integrada usando un tamaño de Paso de 0.04° 2 $\theta$ . Los patrones integrados exhiben una intensidad de difracción como una función de 2 $\theta$ . Antes del análisis un estándar de silicón fue analizado para verificar la posición del pico Si 111.

**Ejemplo 6 Preparación de la Forma B del difumarato del Compuesto (I)**

Una pasta fue preparada añadiendo suficiente Forma A del difumarato del Compuesto (I) en agua de manera que un exceso de sólido estaba presente. La mezcla fue entonces agitada en un vial sellado a 4°C durante 7 días. Los sólidos fueron aislados por filtración al vacío y analizados. El patrón XRPD para la Forma B resultante es mostrado en la Figura 8. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma B son mostrados en la Tabla 9:

**Tabla 9**

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
4.7	362	22.1	561
6.8	984	22.8	531
7.4	977	23.1	355
9.0	457	23.6	459
10.3	751	24.5	694
12.6	1446	24.7	870
13.3	473	25.2	388
13.6	375	25.5	530
14.0	656	25.9	497
14.3	414	26.2	2683
14.6	377	26.7	593
15.8	579	27.0	2034
16.8	963	27.4	697
17.3	454	27.6	788
17.6	352	27.8	374
17.9	338	28.3	419
19.0	519	28.6	792
20.1	672	28.7	721
20.3	1165	28.9	510
21.1	388	29.4	538
22.0	704	30.4	407

La Forma B se piensa que sea un hidrato, posiblemente un tetra o penta hidrato.

**Ejemplo 7 Preparación de la Forma C del difumarato del Compuesto (I)**

Una pasta fue preparada añadiendo suficiente Forma A del difumarato del Compuesto (I) a IPA/agua (90/10 v/v) de manera que un exceso de sólido estaba presente. La mezcla fue entonces agitada en un vial sellado a 15 °C durante 6 días. Los sólidos fueron aislados por filtración al vacío y analizados. El patrón XRPD para la Forma C resultante es mostrado en la Figura 9. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma C son mostrados en la Tabla 10:

Tabla 10

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
3.5	1014	19.5	3574
5.3	1016	19.7	1957
6.9	3144	20.2	1066
9.1	1820	20.6	2120
10.1	1648	21.0	2043
10.7	919	21.9	1661
11.1	917	22.6	1643
11.9	1221	22.9	2277
12.6	1733	23.3	1424
13.3	1185	24.1	6452
14.0	1316	24.5	1094
14.3	1081	25.1	1701
15.0	2958	25.6	1249
15.6	1009	26.7	917
16.0	1161	27.1	2265
17.3	886	27.8	884
17.6	897	28.0	874
18.1	941	28.6	826
18.3	871	29.5	2106
19.2	1791	33.2	912

La Forma C se cree que es una forma hidrato/solvato mezclada.

#### Ejemplo 8 Preparación de la Forma D del difumarato del Compuesto (I)

5 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua (90/10, v/v) fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo vacío. El patrón XRPD para la Forma D resultante es mostrado en la Figura 10. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma D son mostrados en la Tabla 11:

Tabla 11

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
3.3	14.1	17.1	19.1
5.1	39.1	19.0	21.4
6.9	35	20.2	47.6
8.8	14.9	21.6	39.2
10.2	10.5	24.2	85.2
12.0	13.6	25.8	61
14.0	18.9	26.7	39.6
15.0	22.5	28.1	30.3
16.2	26.3	29.8	28.1

10

#### Ejemplo 9 Preparación de la Forma E del difumarato del Compuesto (I)

Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y tetrahidrofurano fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y

luego el solvente fue evaporado bajo vacío. El patrón XRPD para la Forma E resultante es mostrado en la Figura 11. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma E son mostrados en la Tabla 12:

Tabla 12

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5	1.12	20.5	61.5
6.7	13.3	22.9	31.4
8.7	26.7	23.8	39.8
10.4	13.3	25.2	26
14.2	28.7	26.1	57.5
17.0	26.4	27.3	23.2

#### Ejemplo 10 Preparación de la Forma F del difumarato del Compuesto (I)

- 5 Una solución saturada de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en tetrahidrofurano a elevada temperatura y filtrada a través de un filtro de nylon 0.2µm en viales previamente calentados mientras se calienta aún. Los viales fueron cubiertos y se dejaron enfriar lentamente a temperatura ambiente. La presencia o ausencia de sólidos fue notada. Si no había sólidos presentes, o si la cantidad de sólidos era considerada demasiado pequeña para el Análisis XRPD, el vial fue colocado en un refrigerador. Nuevamente, la presencia o ausencia de sólidos fue notada y si no había ninguno, el vial fue colocado en un congelador. Los sólidos que se formaron fueron aislados por filtración y se dejaron secar antes del análisis. El patrón XRPD para la Forma F resultante es mostrado en la Figura 12.
- 10

Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma F son mostrados en la Tabla 13.

Tabla 13

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
6.3	1491	20.1	1547
8.0	1591	21.5	1327
13.5	1764	22.8	2683
13.9	1759	23.9	1397
15.0	1349	24.8	1295
16.0	1301	26.2	1276
19.1	1743	27.4	970

#### Ejemplo 11 Preparación de la Forma G del difumarato del Compuesto (I)

- 15 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua 90/10, fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo vacío. El patrón XRPD para la Forma G resultante es mostrado en la Figura 13. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma G son mostrados en la Tabla 14.

20

Tabla 14

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
6.9	919	20.2	1461
8.7	446	21.6	925
10.1	259	23.2	848
12.0	488	24.1	2532
12.8	394	25.4	753
14.0	223	26.7	579
14.9	695	27.4	756

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
16.2	244	29.7	749
19.0	366		

**Ejemplo 12 Preparación de la Forma H del difumarato del Compuesto (I)**

5 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetona/agua (95/5, v/v), y sonicada entre adiciones de alícuotas para ayudar a la disolución. Una vez que la mezcla alcanzó la disolución completa, considerado por observación visual, la solución fue filtrada a través de un filtro de nylon 0.2µm. La solución filtrada se dejó evaporar bajo condiciones ambientales en un vial sin tapa. Los sólidos que se formaron fueron aislados y analizados. El patrón XRPD para la Forma H resultante es mostrado en la Figura 14. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma H son mostrados en la Tabla 15:

Tabla 15

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
4.8	1837	16.9	1603
5.2	2010	23.3	1786
6.8	1639	25.2	2564
13.2	1563	25.4	2231
13.8	1603	26.1	1698
15.8	1625	27.6	1864
16.5	1658		

**Ejemplo 13 Preparación de la Forma I del difumarato del Compuesto (I)**

15 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en metanol a temperatura ambiente. La solución fue entonces filtrada en tolueno a temperatura ambiente. El sólido resultante fue aislado por filtración y secado antes del análisis. El patrón XRPD para la Forma I resultante es mostrado en la Figura 15. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma I son mostrados en la Tabla 16:

Tabla 16

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
10.7	2170	17.4	1868
11.1	1793	21.7	1947
14.3	1728	22.1	2130
14.8	2080	24.8	1688
16.0	2165	26.8	1643

**Ejemplo 14 Preparación de la Forma J del difumarato del Compuesto (I)**

20 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en metanol a temperatura ambiente. La solución fue entonces filtrada en un exceso de heptano a temperatura ambiente. El sólido resultante fue aislado por filtración y secado antes del análisis. El patrón XRPD para la Forma J resultante es mostrado en la Figura 16. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma J son mostrados en la Tabla 17:

Tabla 17

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
7.0	1804	19.1	2165
7.6	2353	20.1	2723

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
8.7	2306	21.6	3417
10.5	2129	22.5	2094
11.9	1719	23.8	3119
12.2	1802	24.4	2048
12.9	1696	25.4	2041
14.7	2171	27.3	1978
16.1	1728	29.5	1501
17.4	2079		

**Ejemplo 15 Preparación de la Forma K del difumarato del Compuesto (I)**

5 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y fluorobenceno fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD para la Forma K resultante es mostrado en la Figura 17. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma K son mostrados en la Tabla 18:

Tabla 18

Ángulo 2-Theta °	Conteo intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo intensidad
10.5	32.3	23.0	76.3
11.8	109	23.9	101
12.3	96.7	24.6	198
13.0	49.4	25.5	133
14.2	11.8	27.4	191
16.1	41	29.4	140
20.4	137	31.8	39.3
21.4	128	33.9	50.6
21.8	112	34.8	69.6

**10 Ejemplo 16 Preparación de la Forma L del difumarato del Compuesto (I)**

15 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua 50/50 (v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 1,1,1,3,3,3 hexafluoro-2-propanol fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD para la Forma L resultante es mostrado en la Figura 18. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma L son mostrados en la Tabla 19:

Tabla 19

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
7.1	13.7	22.9	55.4
9.7	10.1	23.5	21.8
11.1	17.9	26.0	34.7
14.7	17	26.9	30.4
18.2	20.4	27.7	24.1
18.7	15.7	28.9	42.7
19.6	14.8	29.5	19.8

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
21.2	25.8	33.7	11.4
21.8	21.1		

**Ejemplo 17 Preparación de difumarato del Compuesto (I) Forma M**

5 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua (90/10 v/v), fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado bajo condiciones ambientales. El patrón XRPD para la Forma M resultante es mostrado en la Figura 19. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma M son mostrados en la Tabla 20:

Tabla 20

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5.3	41.8	23.9	72.2
6.7	18.6	25.4	54.8
16.1	20	27.4	41.9
20.1	125	29.5	25.8
21.5	63.3	31.2	25.4

**Ejemplo 18 Preparación de la Forma N del difumarato del Compuesto (I)**

10 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y acetona/agua (60/40 v/v), fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado a 4°C. El patrón XRPD para la Forma N resultante es mostrado en la Figura 20. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma N son mostrados en la Tabla 21:

Tabla 21

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5.3	59.2	13.9	28.2
6.9	36.2	23.5	51.1
9.2	23.2	25.6	80.3
10.5	8.5	26.4	60.5
12.2	9.01	27.8	62.3
13.3	25.1		

**Ejemplo 19 Preparación de la Forma O del difumarato del Compuesto (I)**

15 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y etanol/agua (30/70 v/v), fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado a 4°C. El patrón XRPD para la Forma O resultante es mostrado en la Figura 21. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma O son mostrados en la Tabla 22:

Tabla 22

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
6.9	28.5	24.0	223
8.7	21.7	25.5	59.1
11.9	27.6	26.4	56.2

(continuación)

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
14.9	36.8	27.4	63.7
20.2	87.4	29.5	58.4
21.8	70.6		

**Ejemplo 20 Preparación de la Forma P del difumarato del Compuesto (I)**

5 Una solución de difumarato del Compuesto (I) fue preparada en acetonitrilo/agua (50/50 v/v) y una alícuota fue añadida a un pocillo de la microplaca. El solvente fue evaporado y 2-propanol/agua (90/10 v/v) fue añadido al pocillo. La placa fue sonicada y luego el solvente fue evaporado a 4°C. El patrón XRPD para la Forma P resultante es mostrado en la Figura 22. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma P son mostrados en la Tabla 23:

Tabla 23

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
5.3	9.97	26.5	23.2
7.2	9.97	27.2	27.9
14.8	15.8	27.9	20.3
24.1	30.6	29.5	23.2
25.6	29.3		

**10 Ejemplo 21 Preparación de la Forma Q del difumarato del Compuesto (I)**

La Forma Q fue observada cuando la Forma B fue calentada a 150 °C durante el análisis XRPD a temperatura variable. El patrón XRPD para la Forma Q es mostrado en la Figura 23. Los picos más prominentes de la difracción de rayos X en polvo para la Forma Q son mostrados en la Tabla 24:

Tabla 24

Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad	Ángulo 2-Theta °	Conteo Intensidad
8.0	92	24.9	290
12.5	210	25.9	358
17.8	130	26.3	280
18.9	212	27.6	110
20.9	318	35.4	552
22.7	316	38.1	244
23.9	272		

**15 Ejemplo 22 Formulación en tableta del difumarato del Compuesto (I)**

Los ingredientes en polvo mostrados a continuación fueron cargados en un mezclador y mezclados para producir una distribución uniforme del difumarato del Compuesto (I). Una solución aglutinante fue preparada y añadida a los polvos con mezclado adicional hasta que una masa húmeda adecuada se formó. La masa húmeda fue pasada a través de un tamiz y los gránulos resultantes secados a un contenido de humedad apropiado (por ejemplo menor que 2% por peso).

20 Los gránulos secados fueron pasados a través de un tamiz de tamaño apropiado y mezclados con estearato de magnesio antes de ser comprimidos en núcleos de tabletas usando equipamientos convencionales para la formación de tabletas. Los núcleos comprimidos fueron luego recubiertos con una suspensión acuosa de componentes de recubrimiento de película usando un recubridor de tambor perforado convencional.

25 Las tabletas recubiertas con la película conteniendo Forma A del difumarato del Compuesto (I) equivalente a 2.5, 10, 40 y 100 mg del compuesto (I) preparado como se describió anteriormente son ilustradas en la Tabla 25.

Tabla 25

Fortaleza de la Tableta <sup>1</sup> Ingrediente	2.5 mg g/lote	10 mg g/lote	40 mg g/lote	100mg g/lote
<b>Núcleo de la Tableta</b>				
Forma A <sup>2</sup> del difumarato del Compuesto (I)	37.25	149.0	448.1	448.1
Lactosa (450 malla)	782.75	671.0	371.9	371.9
Celulosa microcristalina (PH101)	100.0	100.0	100.0	100.0
Crospovidona	50.0	50.0	50.0	50.0
Polividona	20.0	20.0	20.0	20.0
Estearato de magnesio	10.0	10.0	10.0	10.0
Peso del núcleo de la tableta	100 mg	100 mg	133 mg	333 mg
<b>Recubrimiento de la tableta</b>				
Opadry White (03B28460)	23.0	23.0	23.3	23.0
Hipromelosa <sup>3</sup>	15.0	15.0	15.0	15.0
Dióxido de titanio <sup>3</sup>	5.0	5.0	5.3	5.0
Macrogol 300 <sup>3</sup>	3.0	3.0	3.0	3.0
Agua purificada <sup>4</sup>	177.0	177.0	176.7	177.0
Peso de la tableta recubierta nominal	102.1 mg	102.1 mg	136.1 mg	140.6 mg

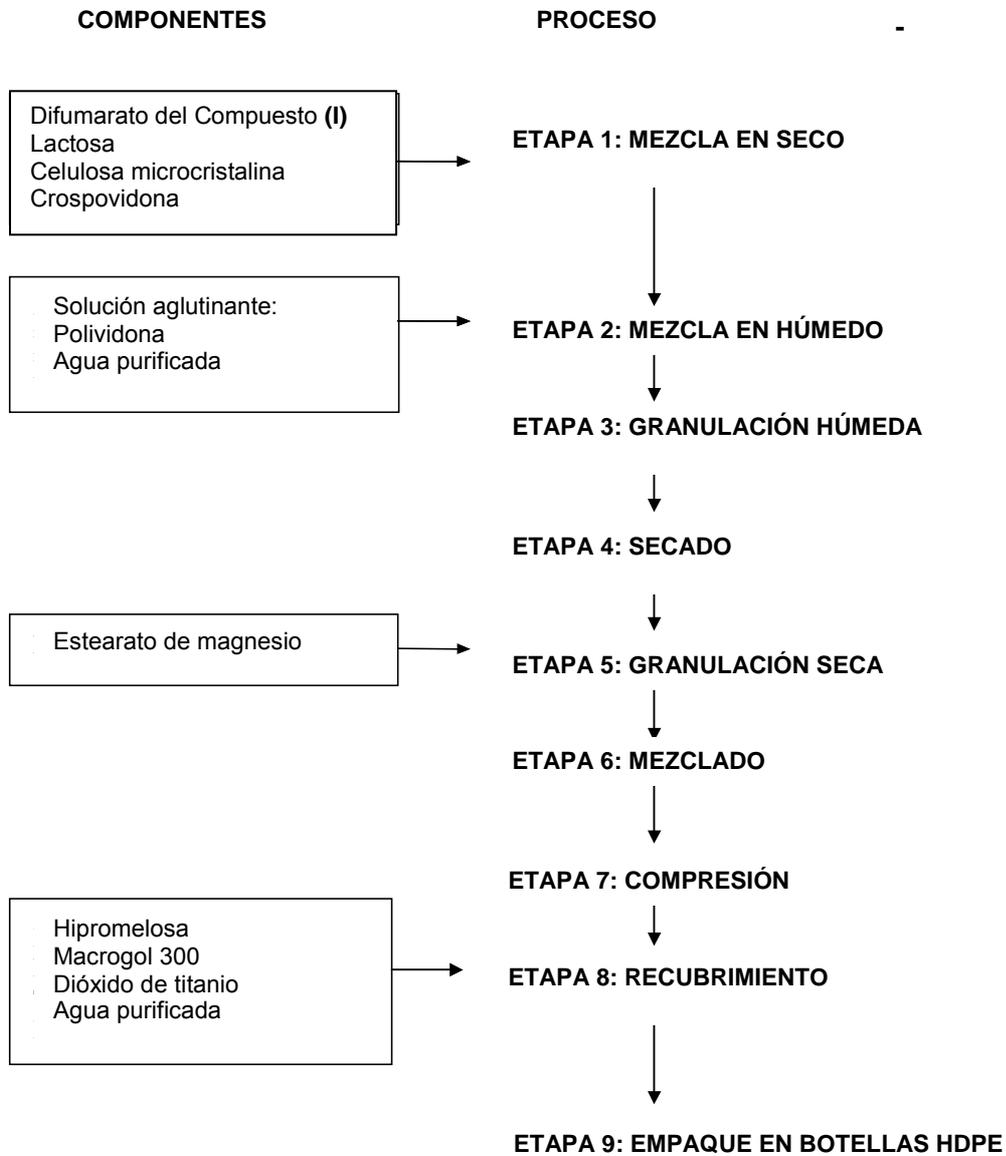
1. Fortaleza de la tableta se refiere a la cantidad equivalente de la base libre del Compuesto (I) presente en la tableta.

2. El difumarato del Compuesto (I) se micronizó antes de la formulación para proporcionar un tamaño de partícula medio menor de aproximadamente 5 µm.

3. La hipromelosa, macrogol 300 y dióxido de titanio están incluidos como Opadry White (03B28460), suministrado por Colorcon.

4. Agua purificada es usada como el solvente/ fluido portador durante el recubrimiento de película y es eliminado durante el proceso de recubrimiento.

Un proceso de fabricación adecuado es esbozado a continuación:



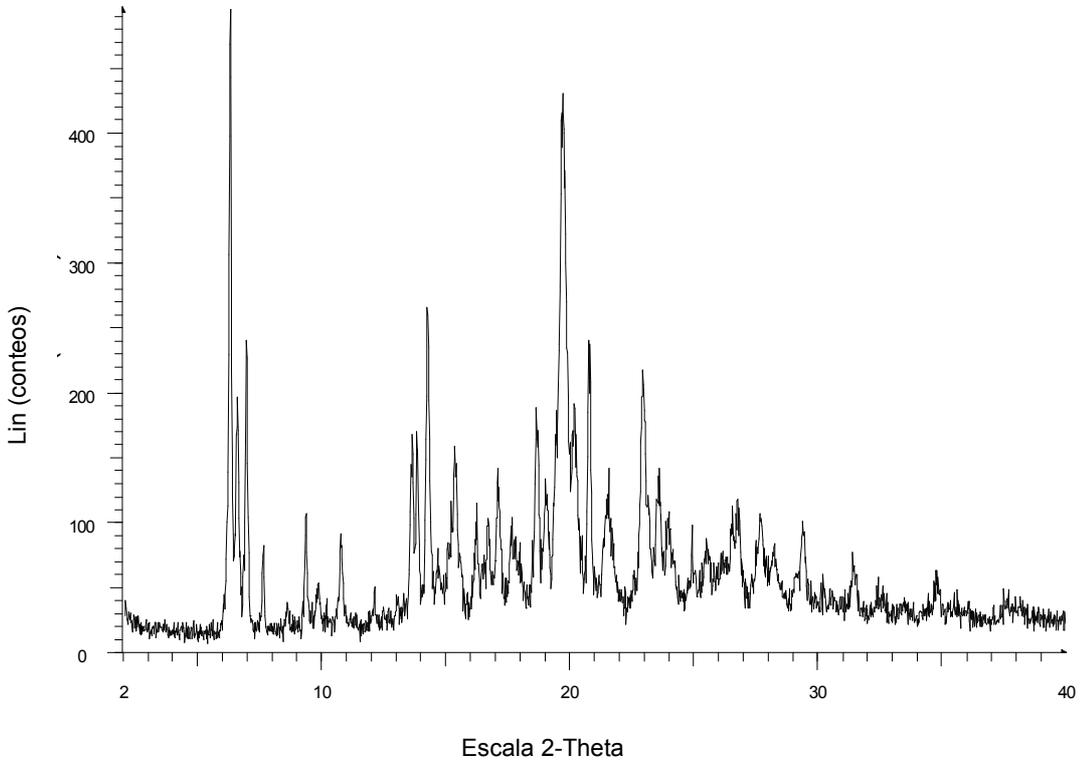
## REIVINDICACIONES

1. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina.
2. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina cristalino.
- 5 3. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°  $\pm$  0.5°.
- 10 4. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°  $\pm$  0.5°, 14.9  $\pm$  0.5° o 7.1°  $\pm$  0.5°.
- 15 5. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , con al menos un pico específico a alrededor de 2-theta = 26.4°  $\pm$  0.5°, 24.0°  $\pm$  0.5°, 14.9°  $\pm$  0.5°, 12.4°  $\pm$  0.5° o 7.1°  $\pm$  0.5°.
- 20 6. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°  $\pm$  0.5°, 14.9°  $\pm$  0.5° y 7.1°  $\pm$  0.5°.
- 25 7. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°  $\pm$  0.5°, 24.0°  $\pm$  0.5°, 14.9°  $\pm$  0.5°, 12.4°  $\pm$  0.5° y 7.1°  $\pm$  0.5°.
- 30 8. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha Forma A tiene un patrón de difracción de rayos X en polvo, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , con picos específicos a alrededor de 2-theta = 26.4°  $\pm$  0.5°, 24.0°  $\pm$  0.5°, 23.0°  $\pm$  0.5°, 21.2°  $\pm$  0.5°, 17.3°  $\pm$  0.5°, 15.4°  $\pm$  0.5°, 14.9°  $\pm$  0.5°, 13.0°  $\pm$  0.5°, 12.4°  $\pm$  0.5° y 7.1°  $\pm$  0.5°.
- 30 9. Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina, medido utilizando radiación Cu K $\alpha$ , de acuerdo con la reivindicación 3, donde dicha Forma A tiene un punto de fusión de 210°C  $\pm$  0.5°, como se determinó por el análisis de calorimetría diferencial de barrido (DSC) usando un aparato Mettler DSC820e.
- 35 10. Un proceso para la preparación de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolinatal como se define en la reivindicación 3 que comprende:
  - (i) reaccionar 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina con una cantidad suficiente de ácido fumárico para formar la sal de difumarato;
  - (ii) cristalizar el difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina; y
  - (iii) aislar la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina.
- 40 11. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 donde el Paso (i) del proceso es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende metanol e isopropanol.
12. El proceso de acuerdo con la reivindicación 11 donde la relación en volumen de isopropanol a metanol es de alrededor de 3.4:1 a alrededor de 1.0:1.
- 45 13. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 donde el Paso (i) del proceso es llevado a cabo en una mezcla de solventes que comprende acetato de etilo e isopropanol.
14. El proceso de acuerdo con la reivindicación 13 donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es desde alrededor de 5.1:1 a alrededor de 1.9:1.
15. El proceso de acuerdo con la reivindicación 10 donde el Paso (i) del proceso es llevado a cabo en agua.

16. El proceso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 donde la 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina es reaccionada con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico.
17. Un proceso para la preparación de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina tal como se define en la reivindicación 3 que comprende:
- (i) reaccionar una solución o suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina en acetato de etilo con al menos 1.725 equivalentes molares de ácido fumárico en isopropanol,
- donde la relación en volumen de acetato de etilo a isopropanol es adecuada desde alrededor de 5:1 a 1:1, por ejemplo de alrededor de 5.1:1 a 1.9:1 y donde la reacción es llevada a cabo a una temperatura de alrededor de 20 a alrededor de 73°C;
- (ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 20°C y mantener la mezcla a esta temperatura para efectuar la cristalización de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina; y
- (iii) aislar la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina.
18. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 17 donde la 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina es reaccionada con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico.
19. Un proceso para la preparación de la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina tal como se define en la reivindicación 3 que comprende los Pasos:
- (i) reaccionar una solución o suspensión de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina en agua con al menos 2 equivalentes molares de ácido fumárico, donde la reacción es llevada a cabo a alrededor de 85°C;
- (ii) enfriar la mezcla de reacción del Paso (i) a alrededor de 60°C; y
- (iii) aislar la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina.
20. El proceso de acuerdo con la reivindicación 19 donde en el Paso (ii) la mezcla de reacción es enfriada a una tasa de alrededor de 1°C por minuto.
21. Una composición farmacéutica que comprende difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en asociación con un diluyente o portador farmacéuticamente aceptable.
22. Una composición farmacéutica la cual es una tableta que comprende:
- difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9;
- lactosa;
- celulosa microcristalina;
- crospovidona;
- polividona; y
- estearato de magnesio;
- y donde la tableta está opcionalmente recubierta con un recubrimiento, dicho recubrimiento contiene opcionalmente uno o más agentes colorantes y/o protectores de la luz.
23. Una composición farmacéutica de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 21 a 22, donde el difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina es la Forma A del difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina tal como se define en la reivindicación 3.
24. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, para su uso como un medicamento.
25. El uso de difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 en la fabricación de un medicamento para su uso en el tratamiento de un cáncer.

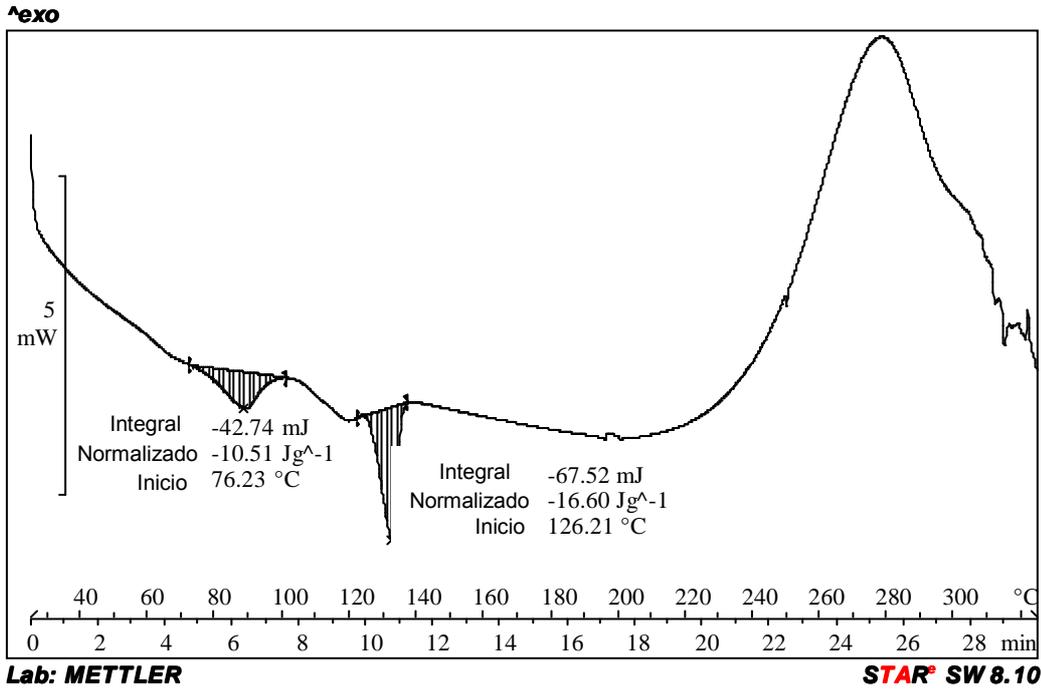
26. Difumarato de 4-(3-cloro-2-fluoroanilino)-7-metoxi-6-[[1-(N-metilcarbamoilmetil)piperidin-4-il]oxi]quinazolina de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 para su uso en el tratamiento de un cáncer.

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la forma libre del Compuesto (I)

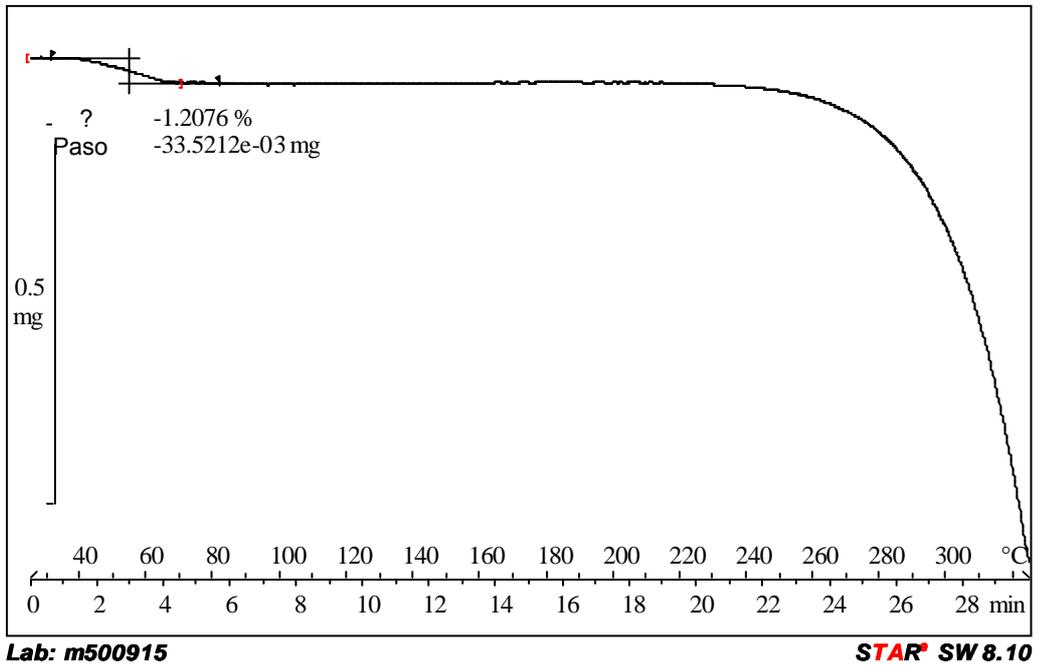


**Figura 1**

Calorimetría diferencial de barrido y análisis termogravimétrico de la forma libre del Compuesto (I)

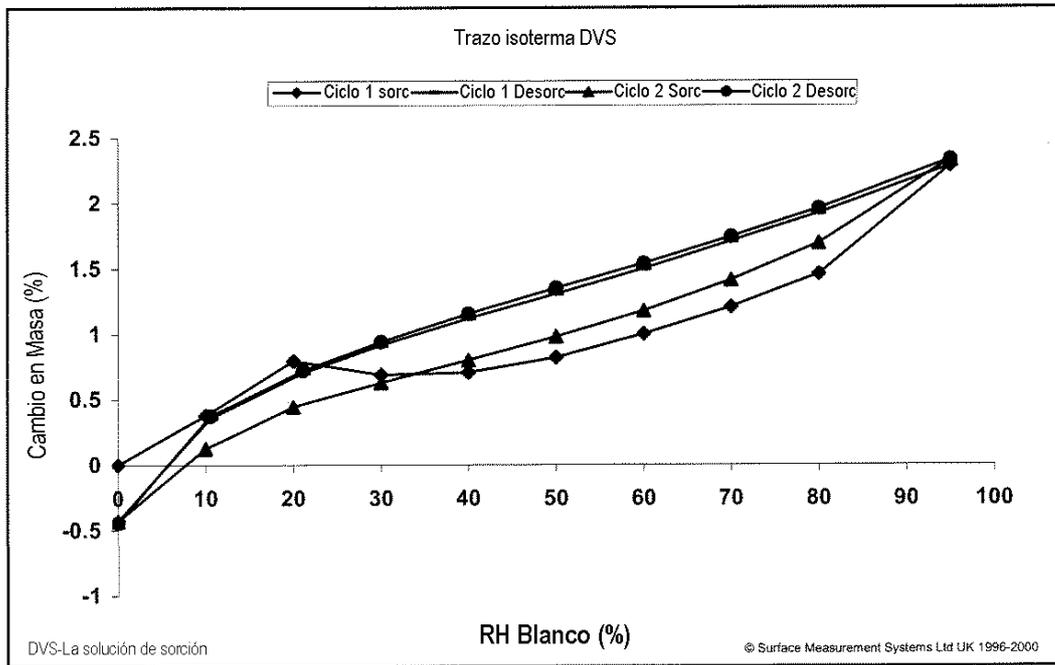


**Figura 2A**



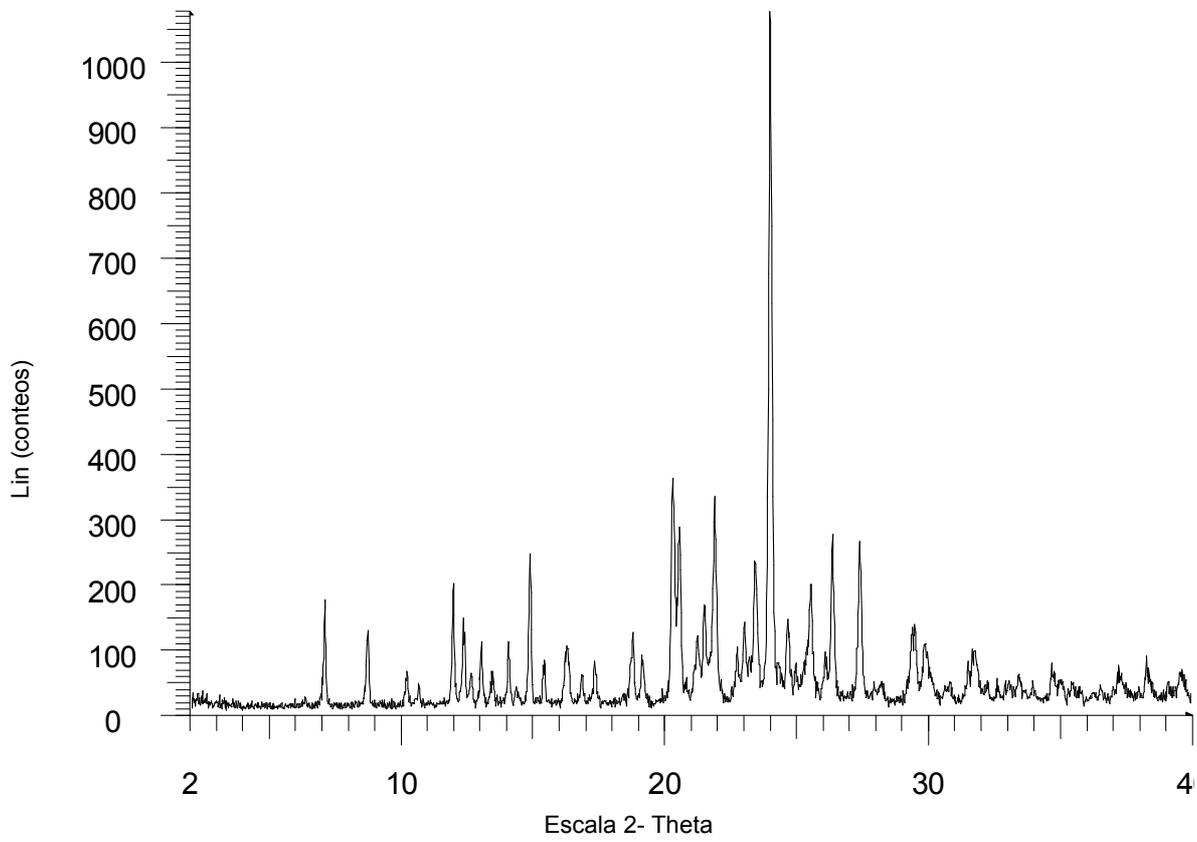
**Figura 2B**

Isoterma de sorción dinámica de vapor para la forma libre del Compuesto (I)



**Figura 3**

Patrón de difracción de rayos X en polvo de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)



**Figura 4**

Calorimetría diferencial de barrido de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

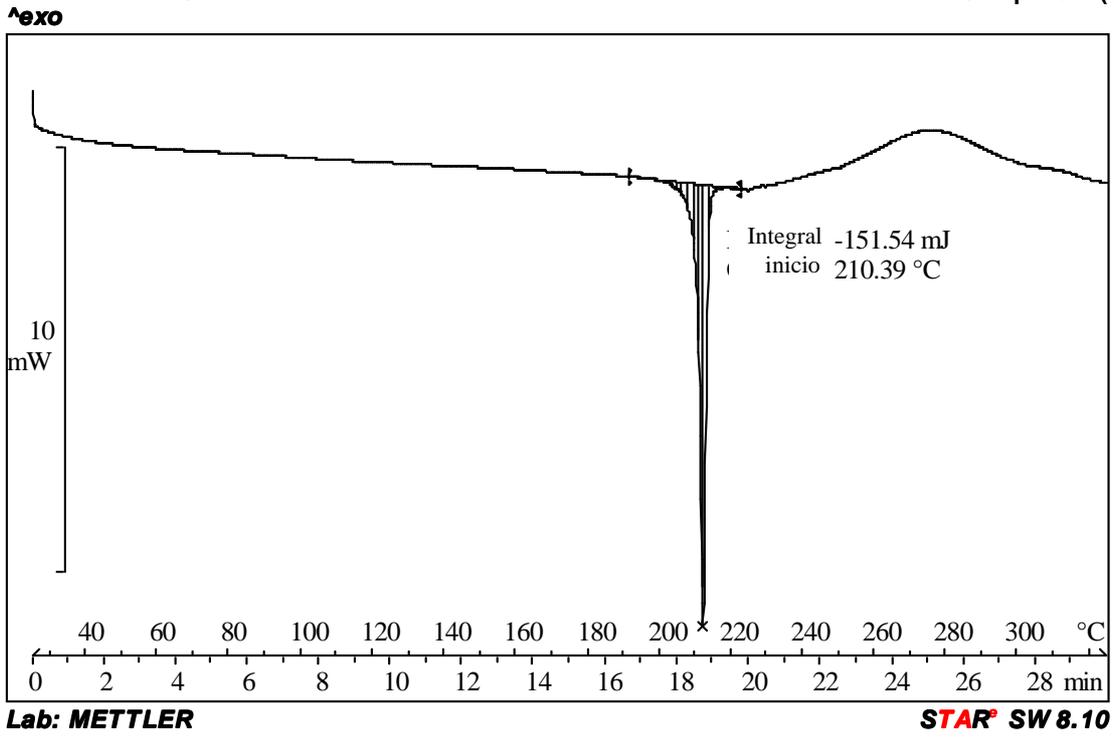


Figura 5

Análisis termogravimétrico de la Forma A del difumarato del Compuesto (I)

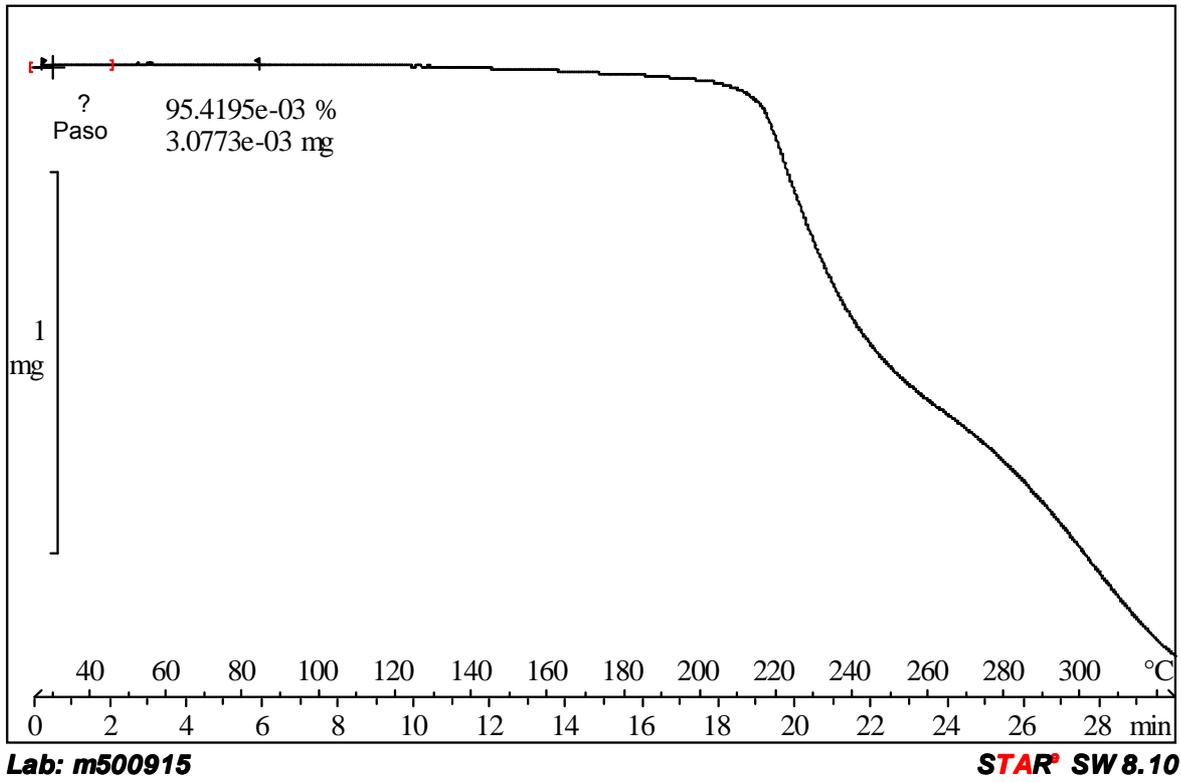
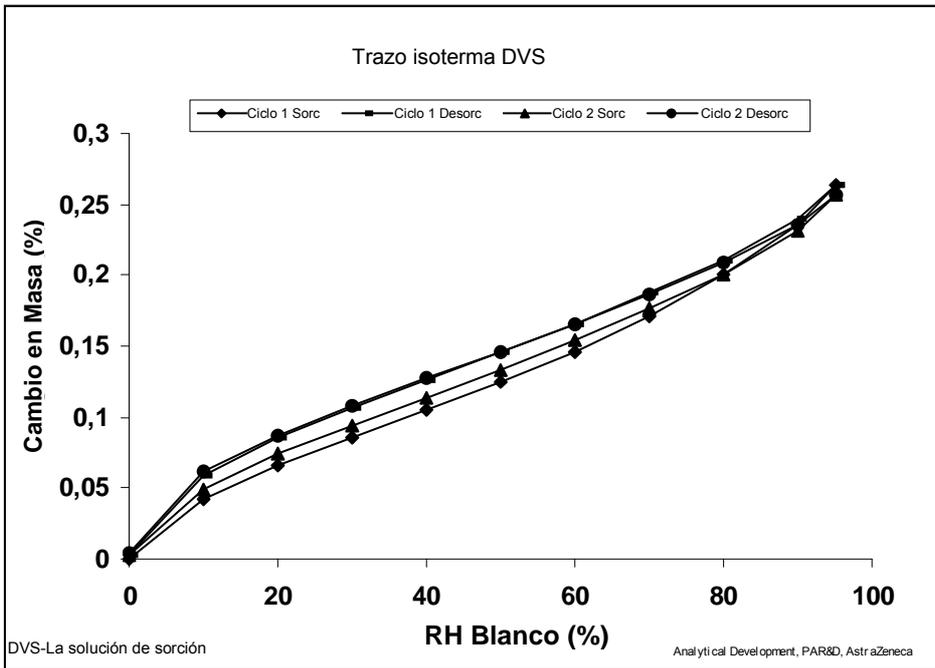


Figura 6

Isoterma de sorción dinámica de vapor para la Forma A del difumarato del Compuesto (I)



**Figura 7**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma B del difumarato del Compuesto (I)

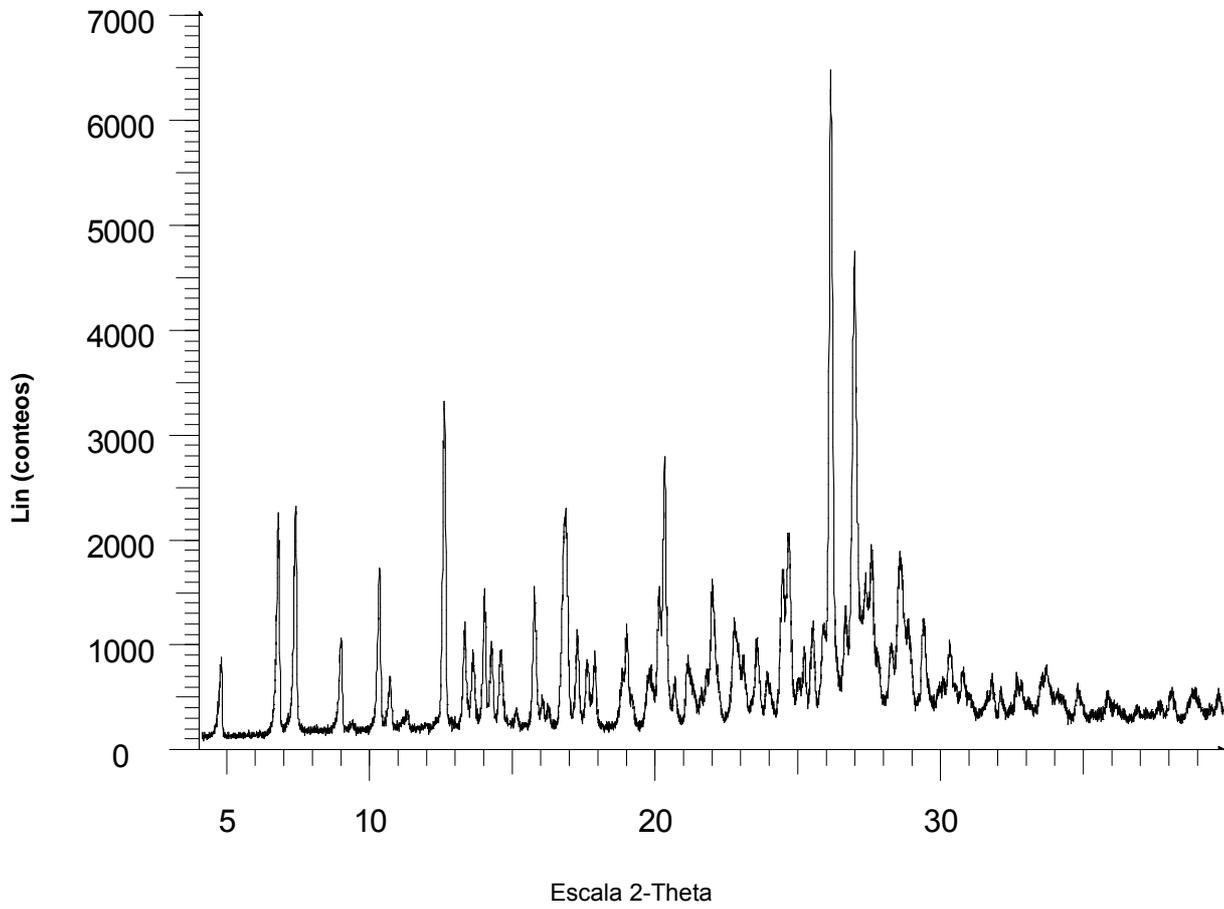
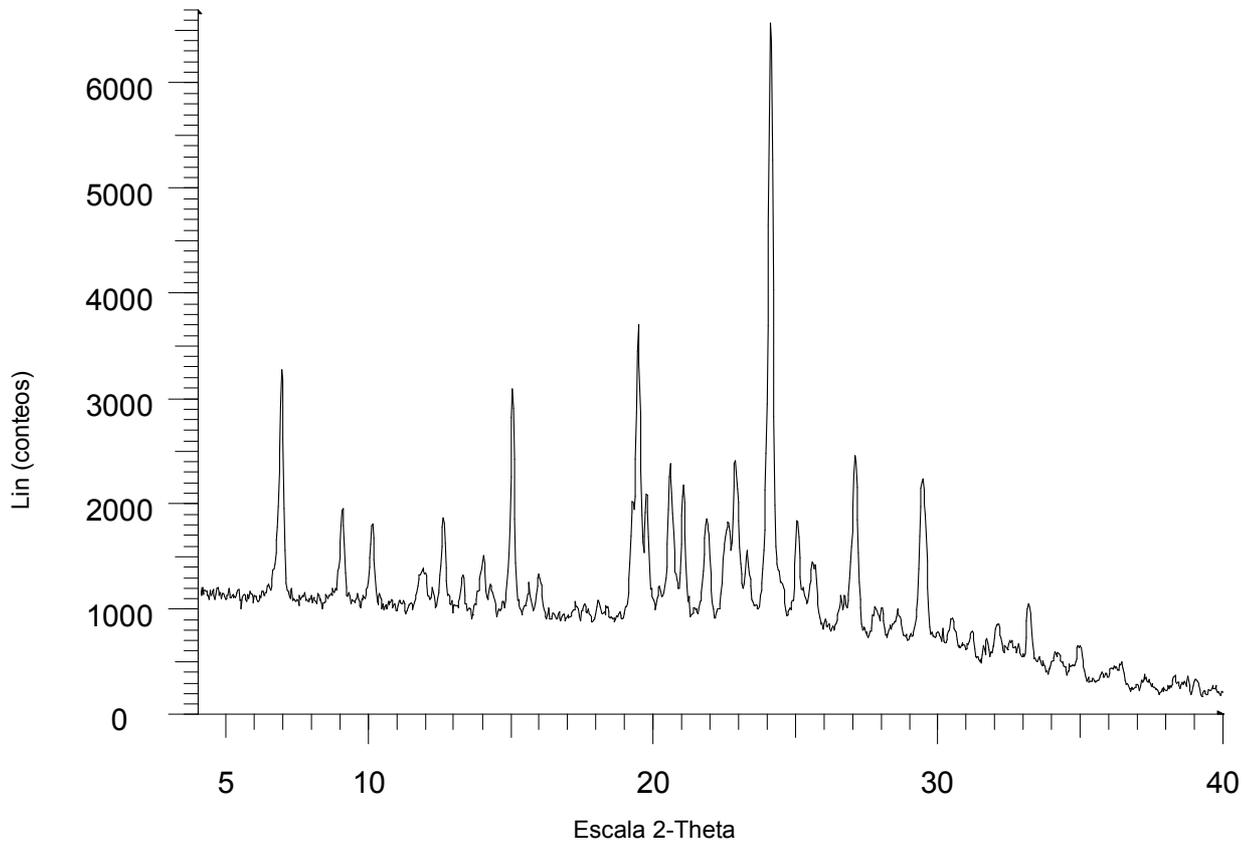


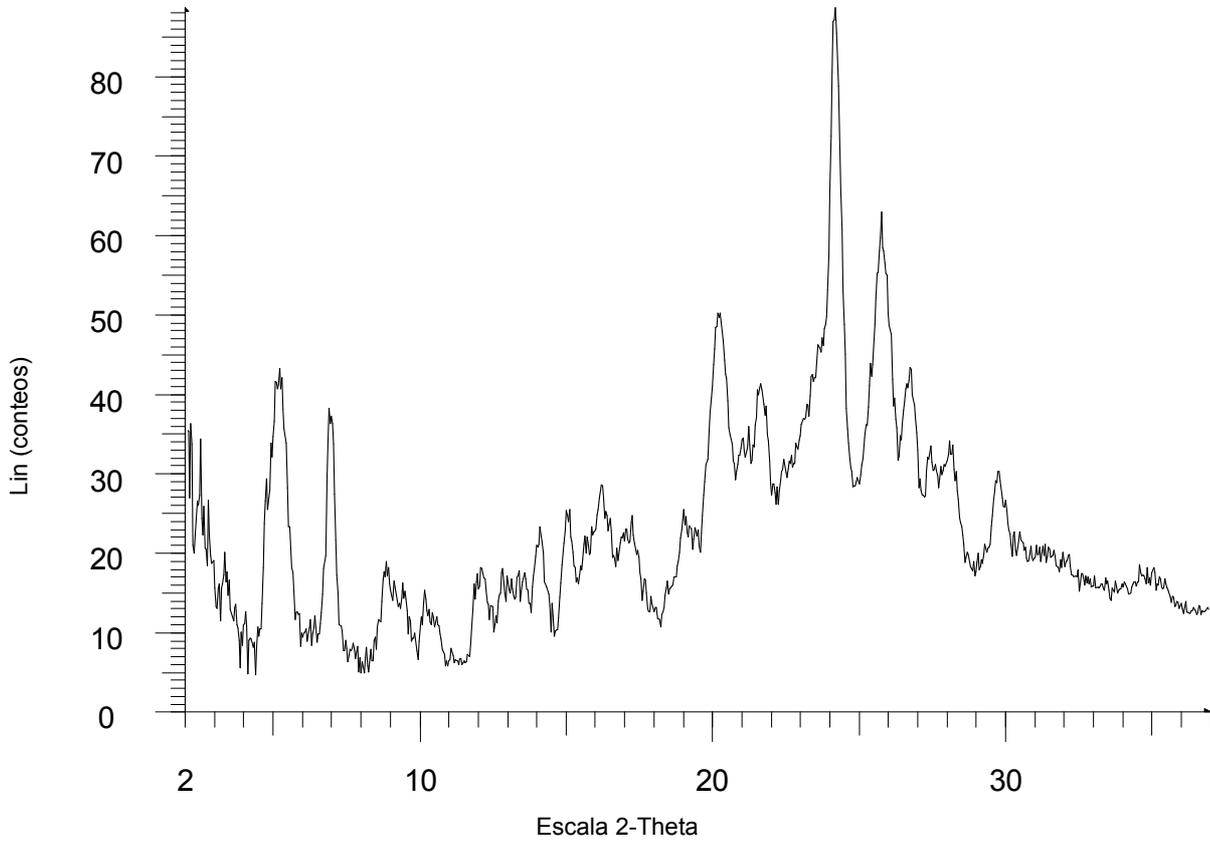
Figura 8

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma C del difumarato del Compuesto (I)



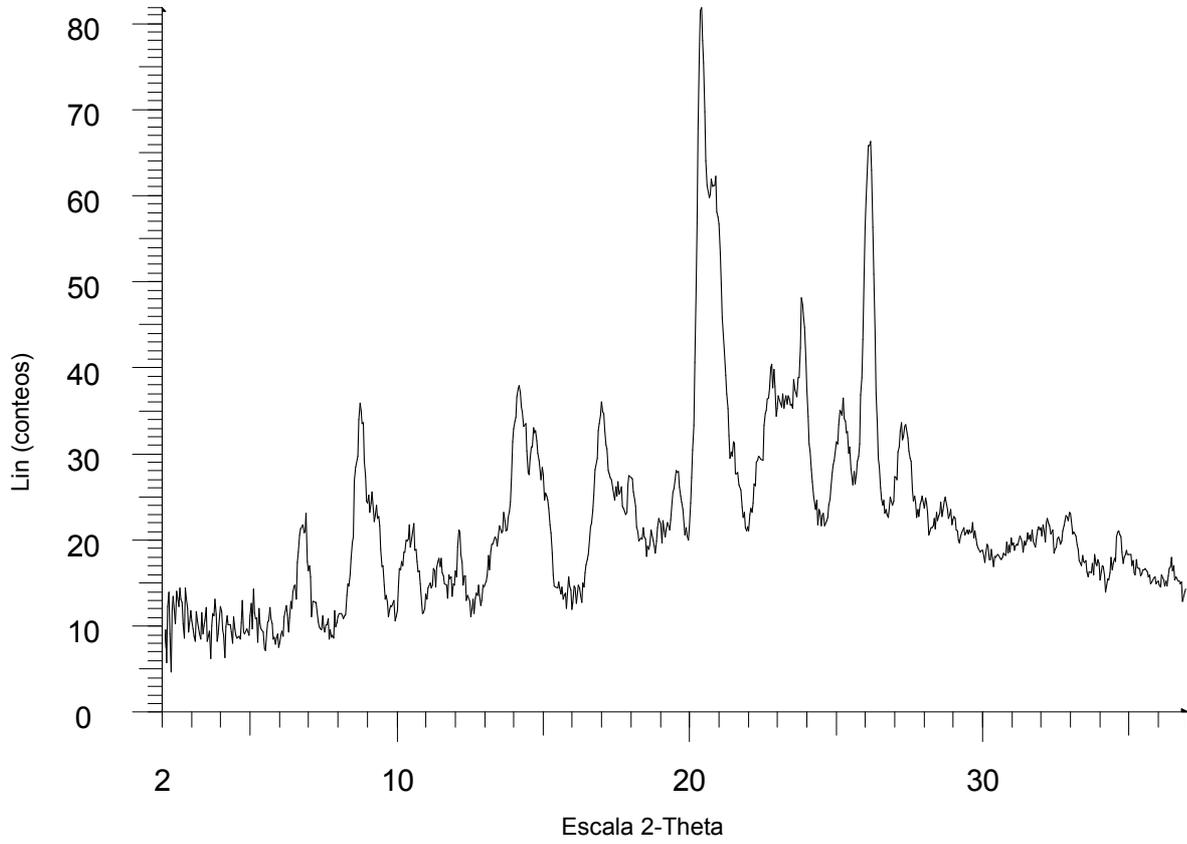
**Figura 9**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma D del difumarato del Compuesto (I)



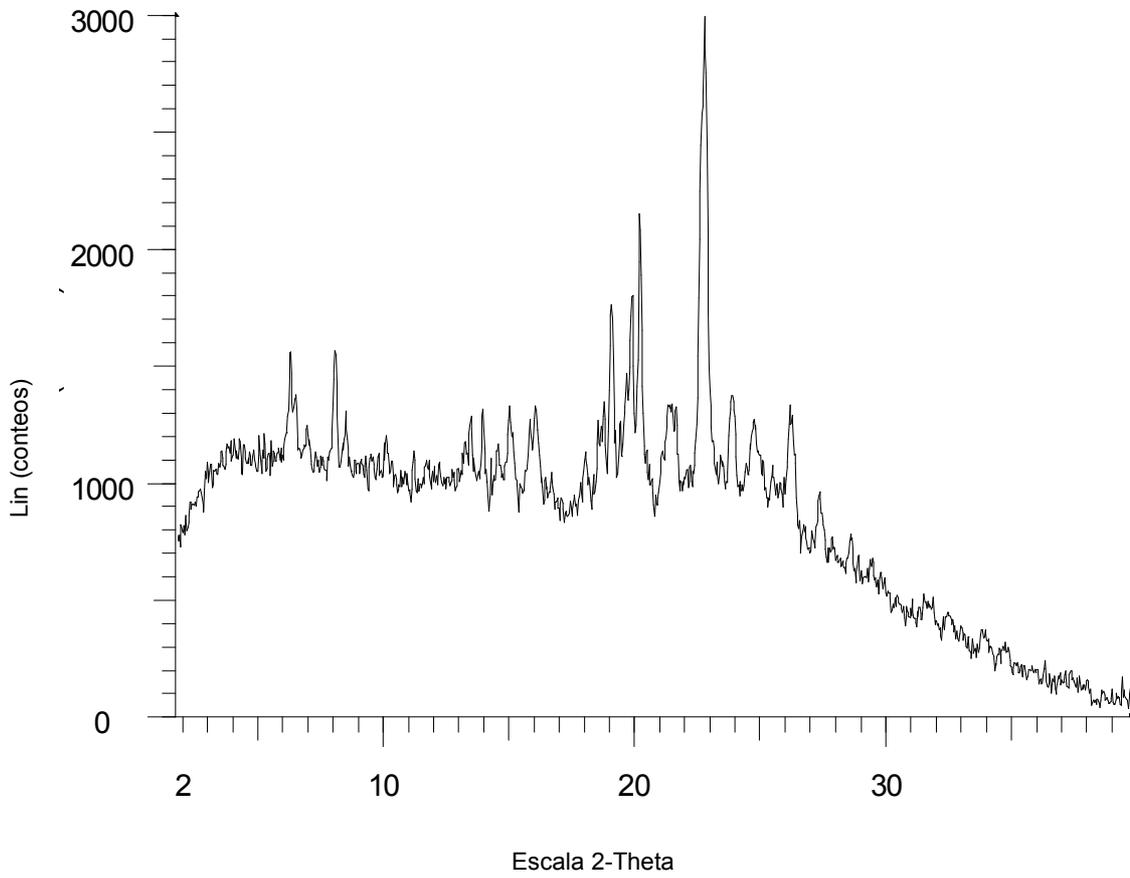
**Figura 10**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma E del difumarato del Compuesto (I)



**Figura 11**

**Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma F del difumarato del Compuesto (I)**



**Figura 12**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma G del difumarato del Compuesto (I)

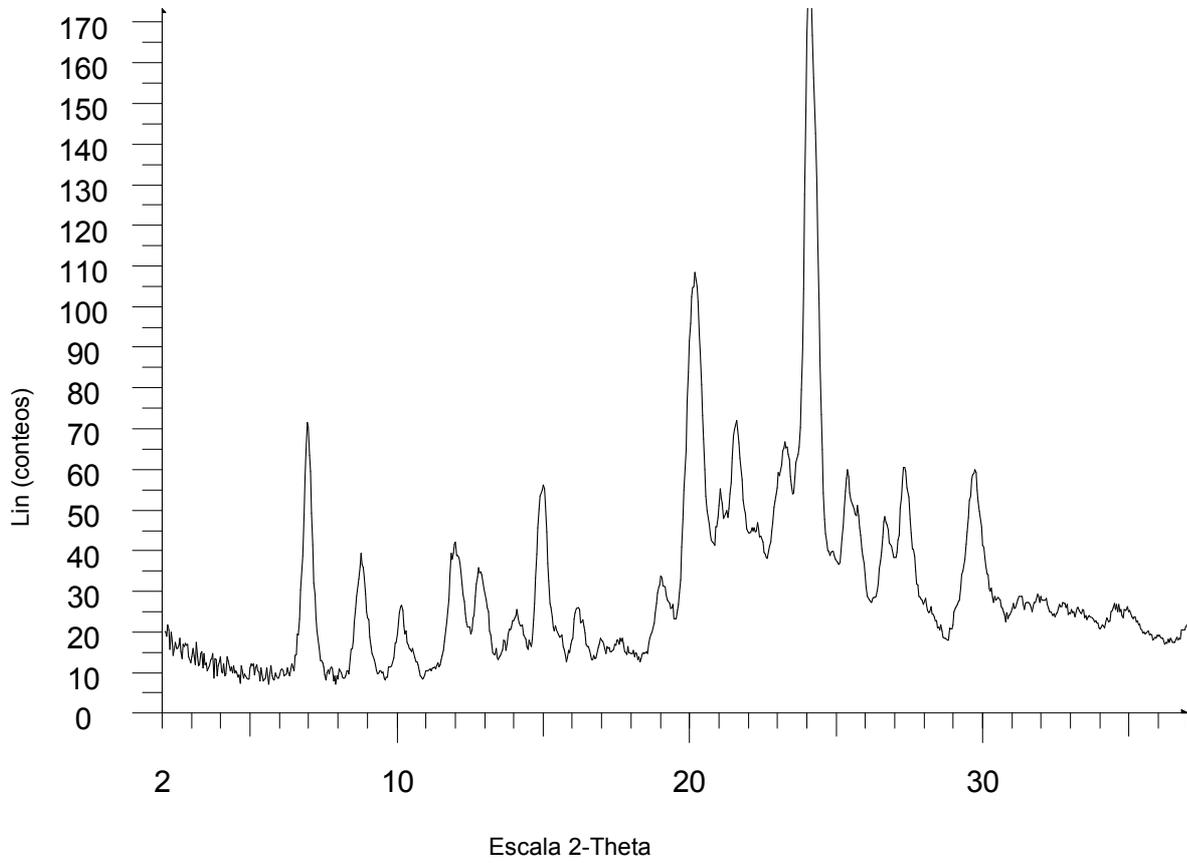
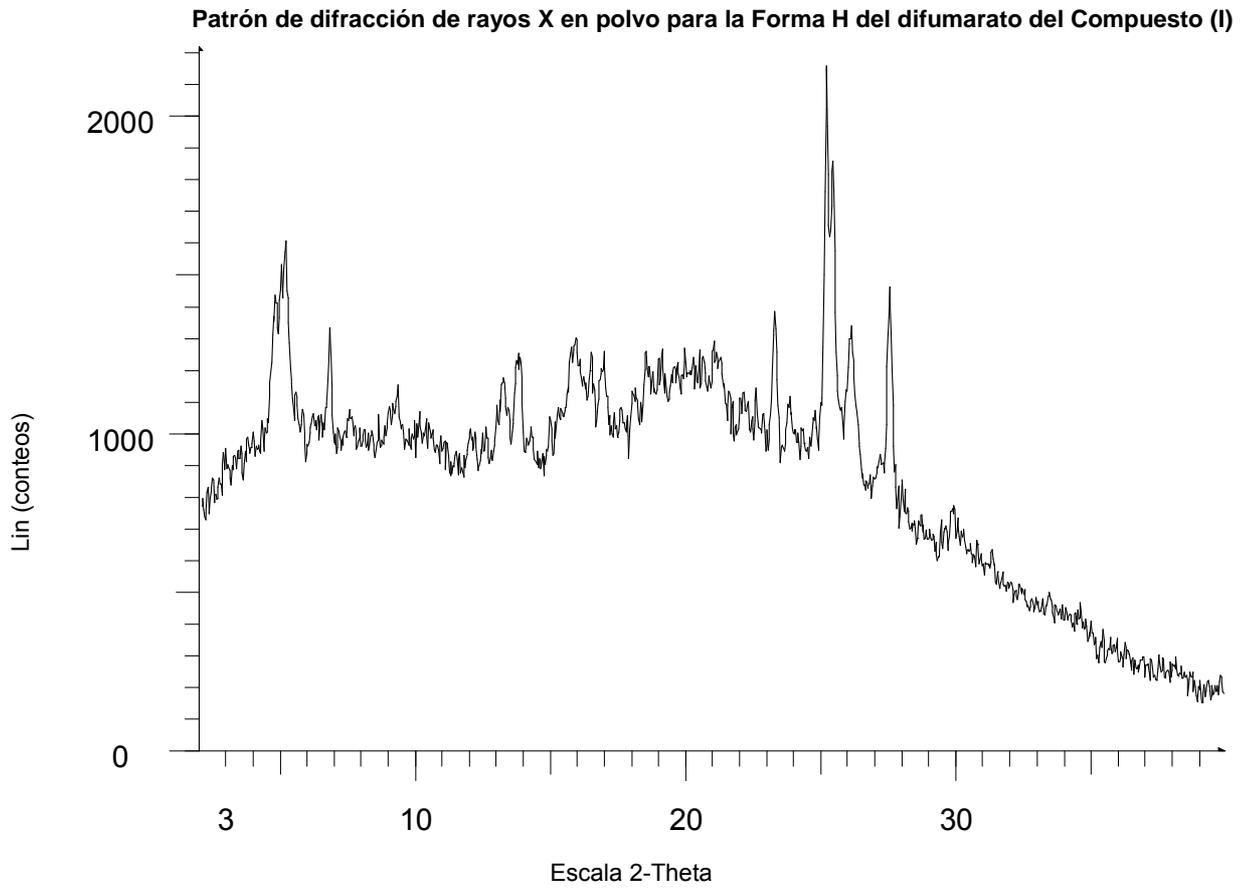
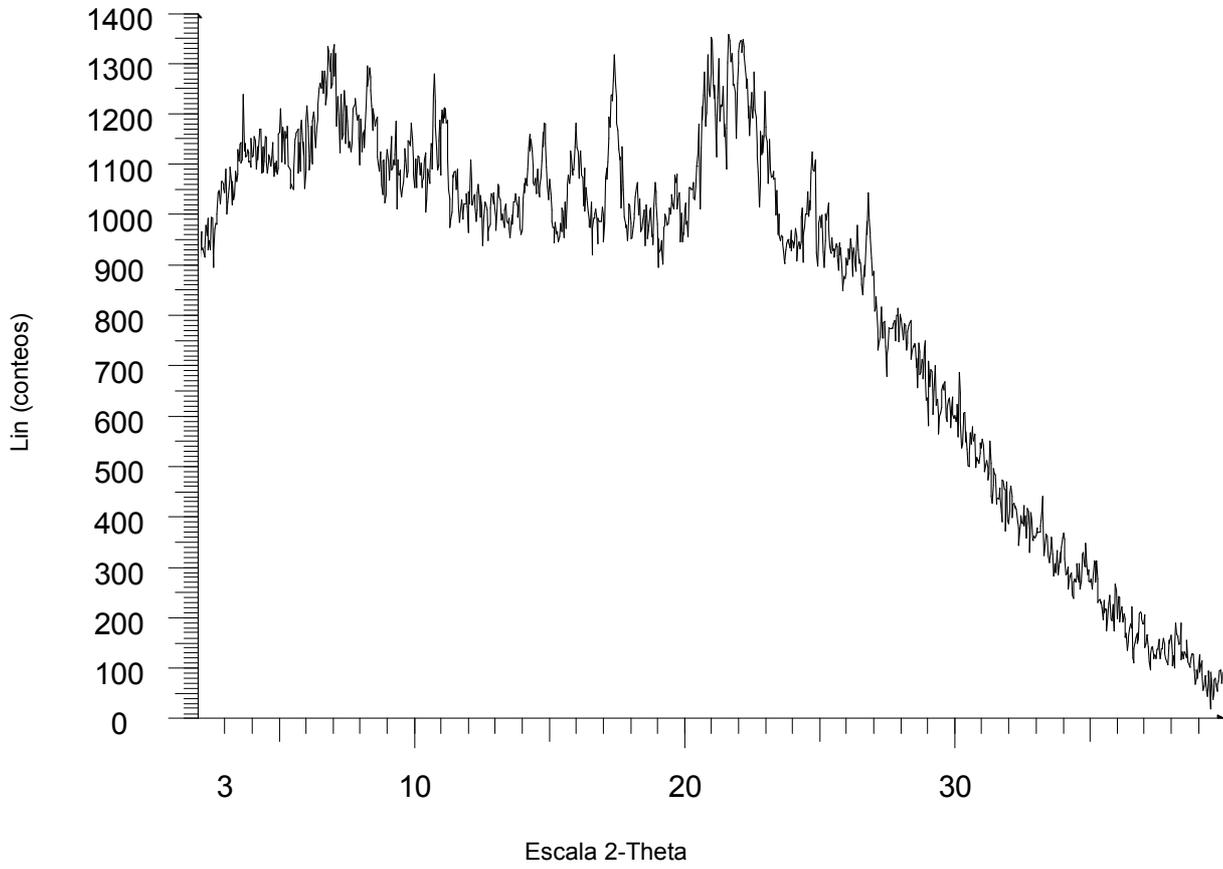


Figura 13



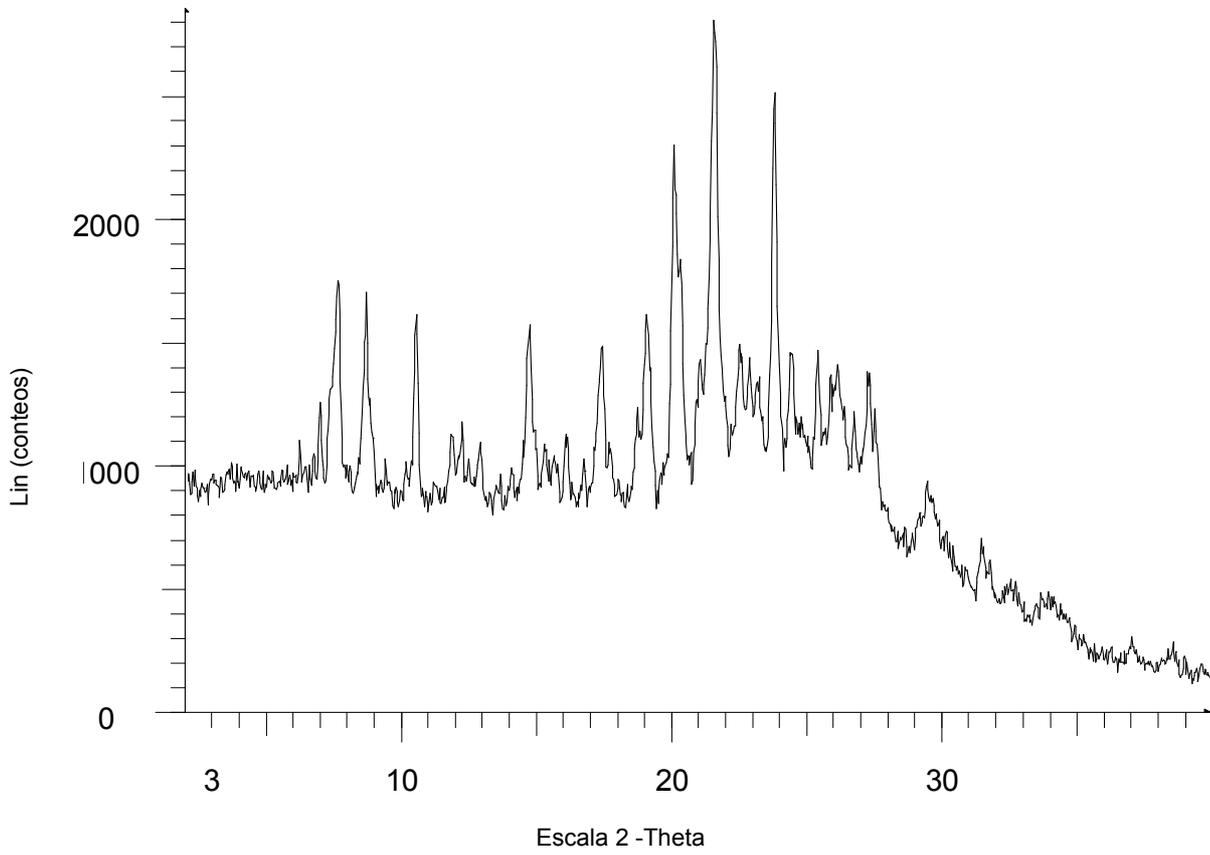
**Figura 14**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma I del difumarato del Compuesto (I)



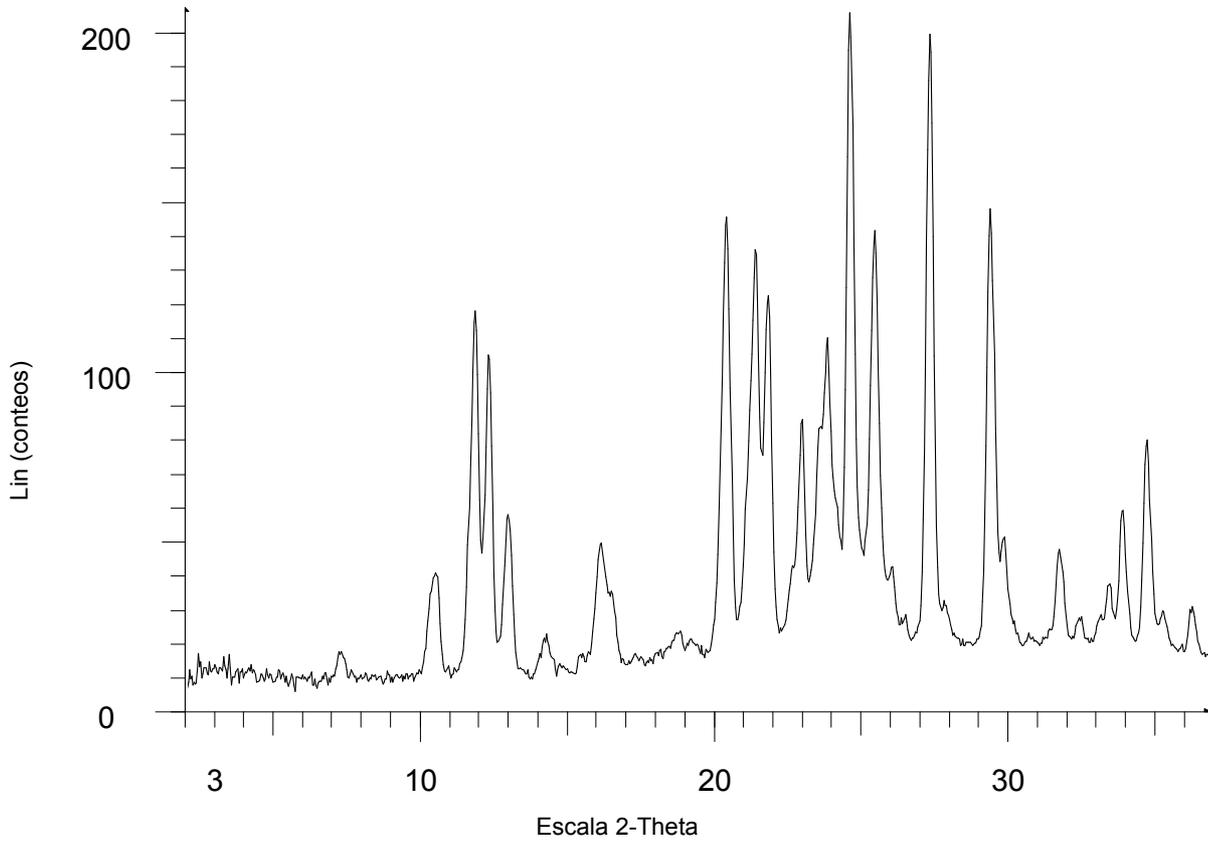
**Figura 15**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma J del difumarato del Compuesto (I)



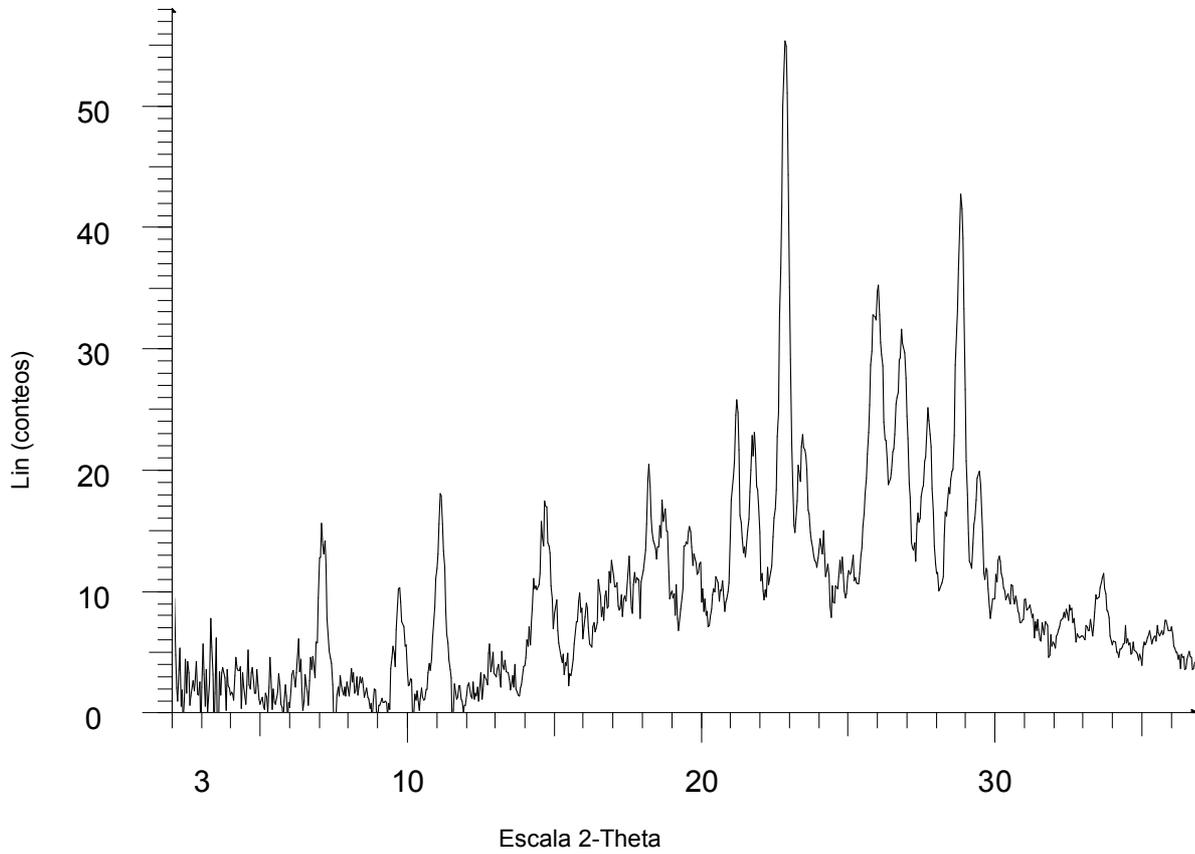
**Figura 16**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma K del difumarato del Compuesto (I)



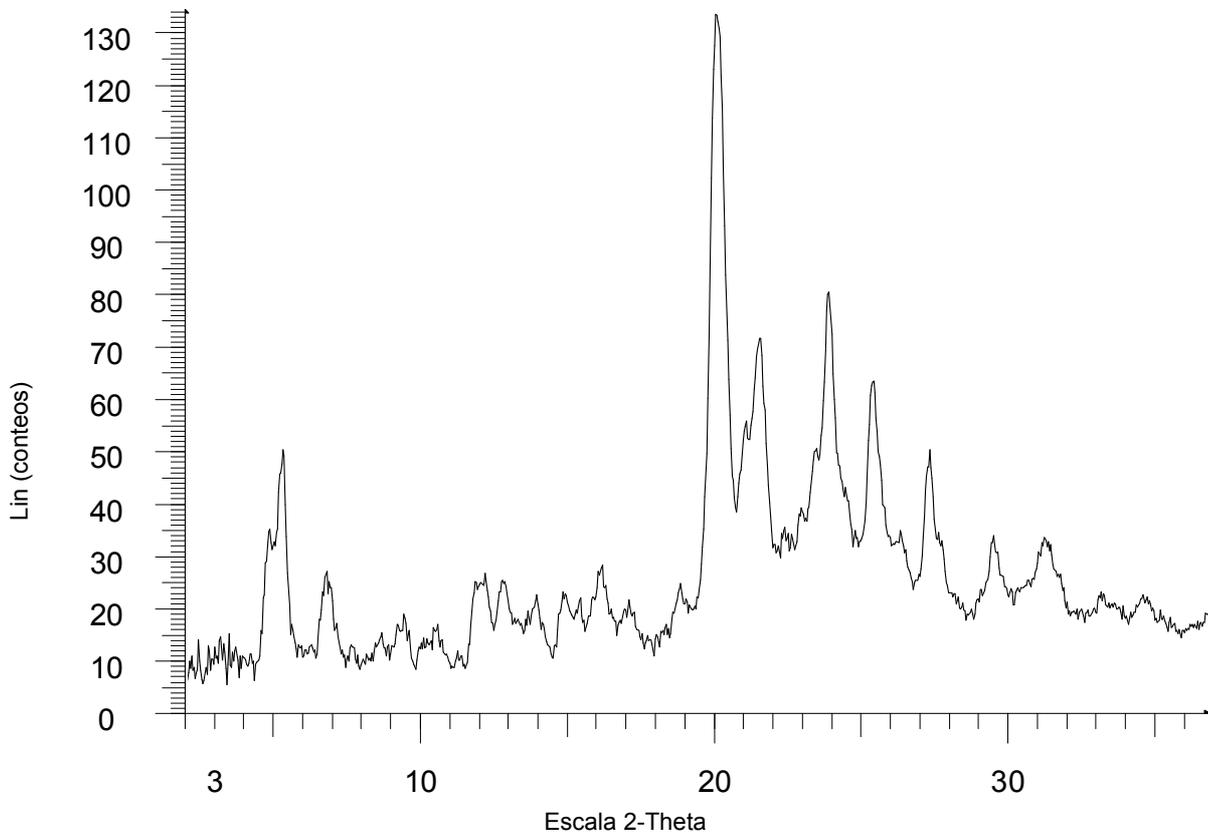
**Figura 17**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma L del difumarato del Compuesto (I)



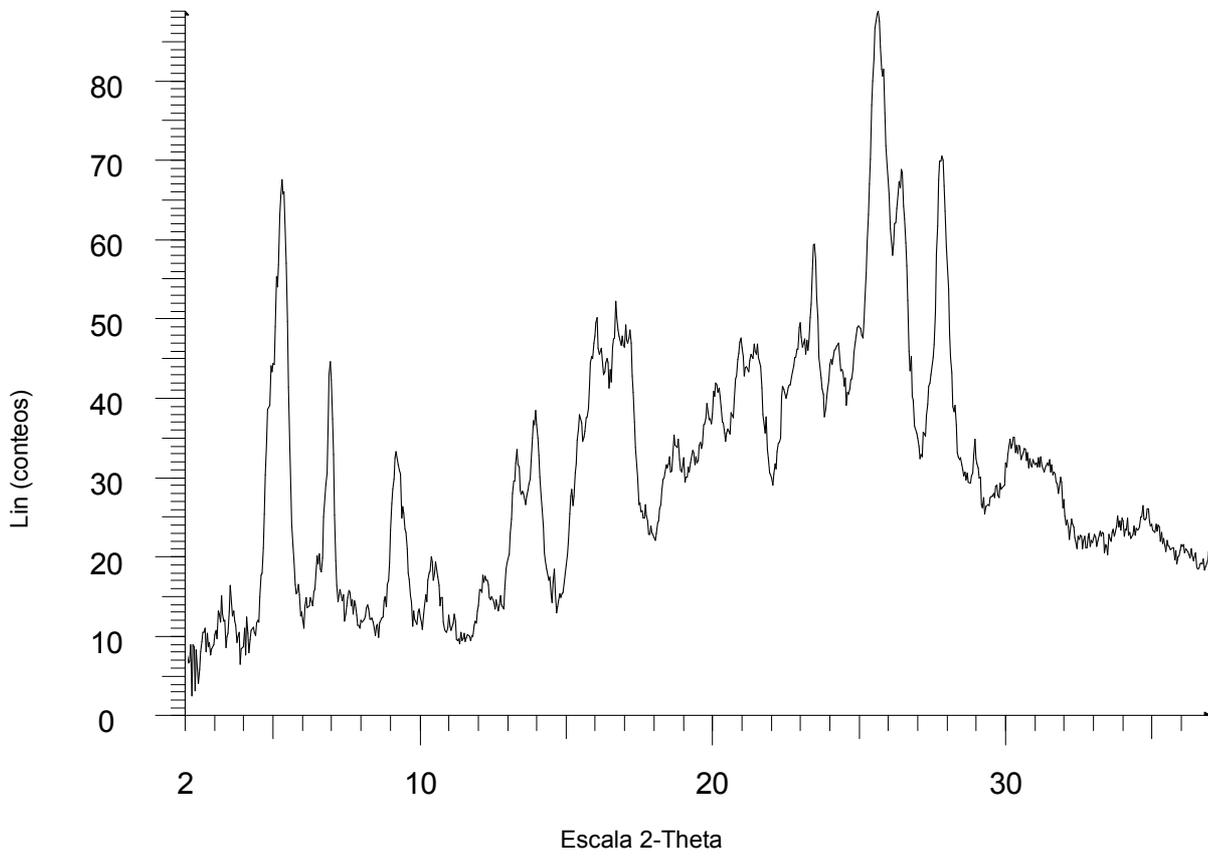
**Figura 18**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma M del difumarato del Compuesto (I)



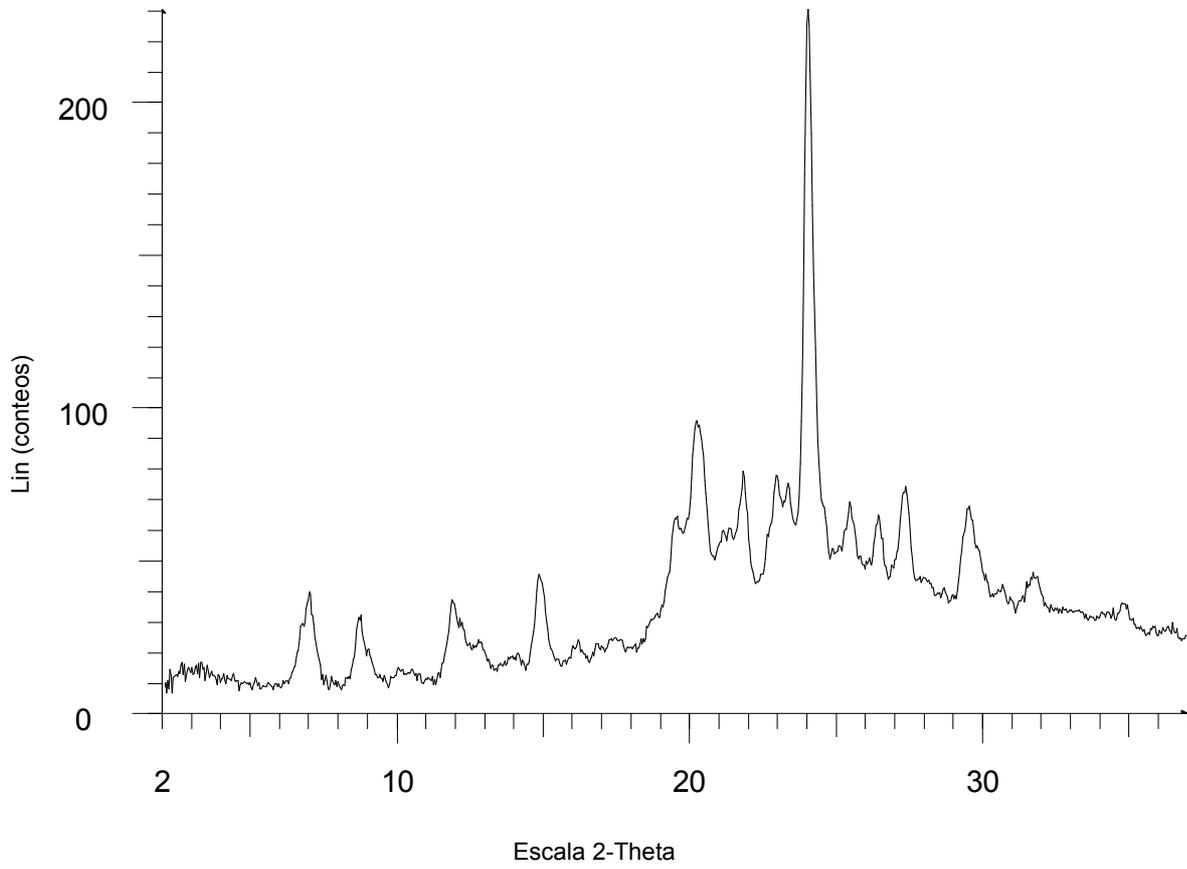
**Figura 19**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma N del difumarato del Compuesto (I)



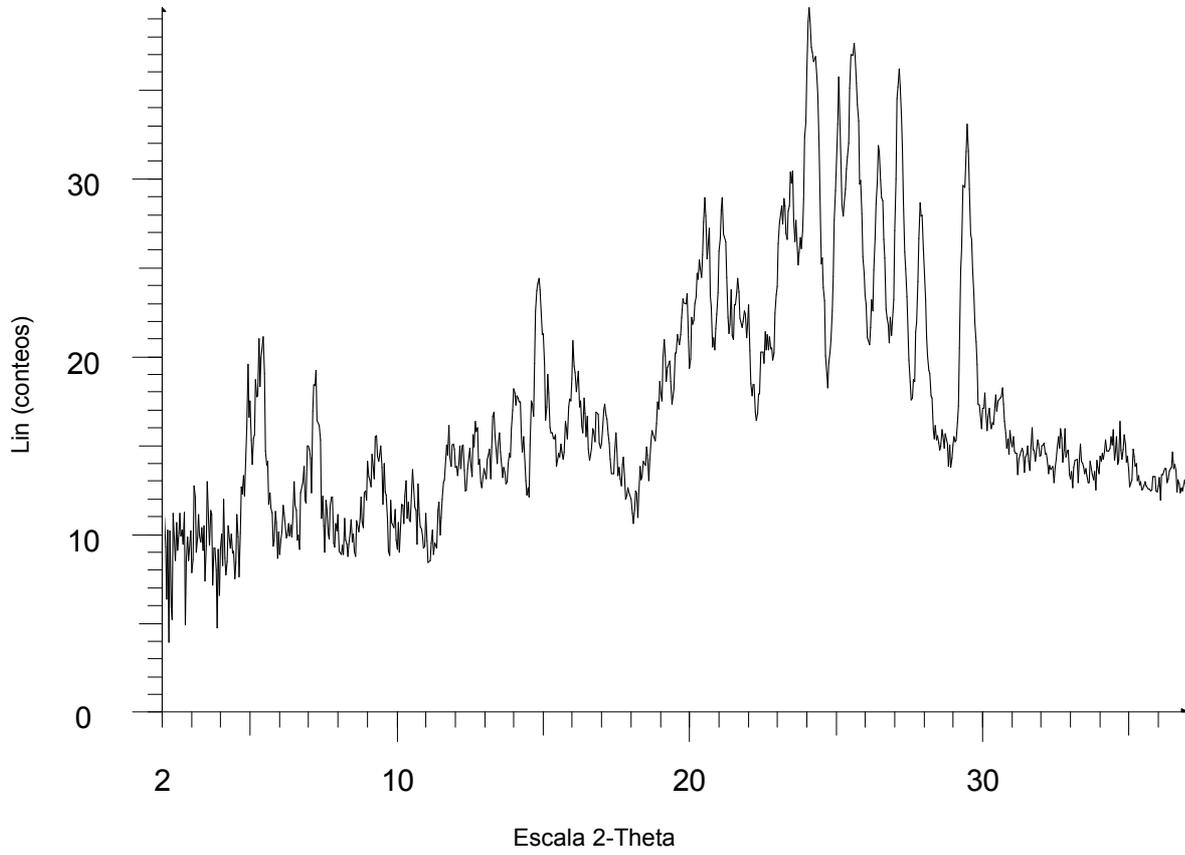
**Figura 20**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma O del difumarato del Compuesto (I)



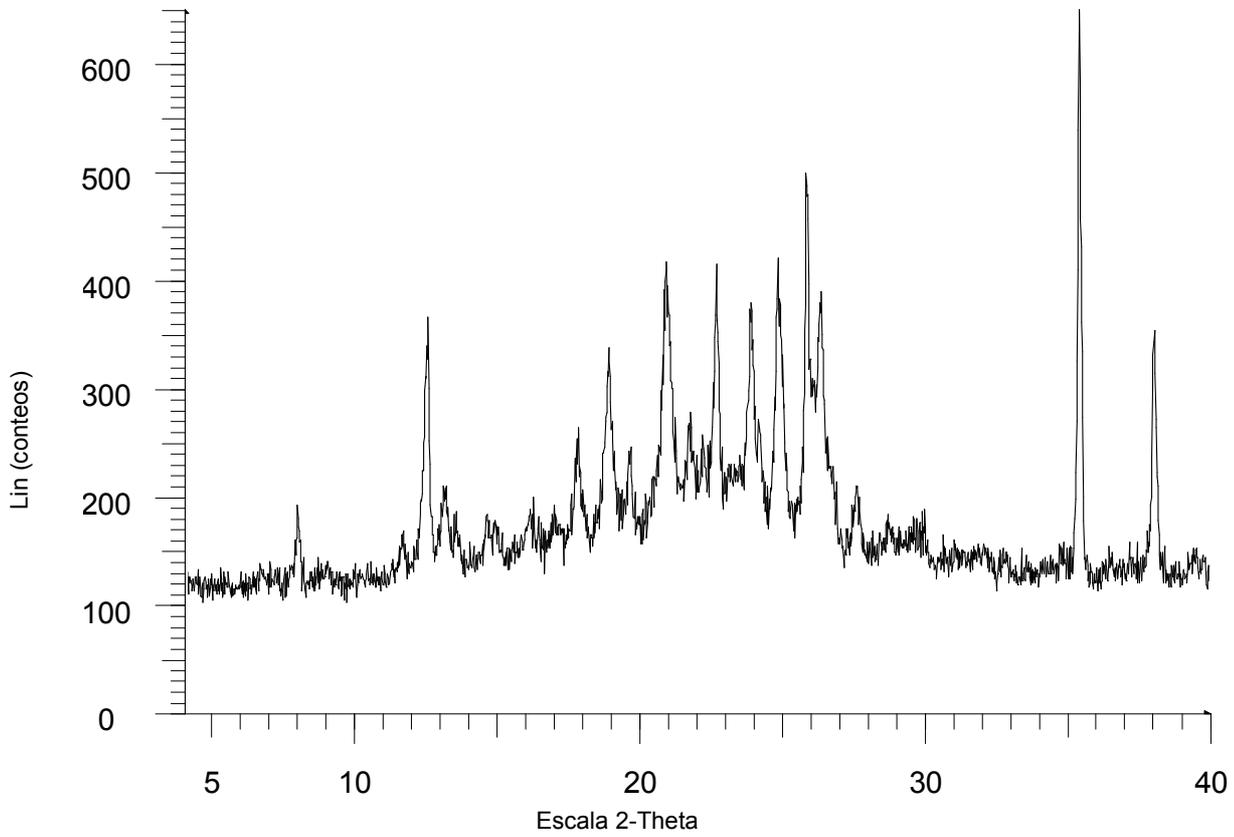
**Figura 21**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma P del difumarato del Compuesto (I)



**Figura 22**

Patrón de difracción de rayos X en polvo para la Forma Q del difumarato del Compuesto (I)



**Figura 23**